



**UNIVERSITA' DI PISA**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**TESI DI LAUREA**

***Ruolo dell'ablazione transcatetere mediante  
radiofrequenza nel trattamento di cardiomiopatie  
indotte da battiti ectopici prematuri ventricolari ad  
elevata incidenza***

**CANDIDATO:**

Guido Marchi

**RELATORE:**

Dott.ssa Maria Grazia Bongiorno

**ANNO ACCADEMICO 2014/2015**



# Indice

|  |          |
|--|----------|
| <b>1. INTRODUZIONE</b>   | <b>5</b> |
| 1.1. Definizione di battito ectopico ventricolare  | 5        |
| 1.2. Epidemiologia   | 5        |
| 1.3. Cause e fattori di rischio  | 6        |
| 1.4. Meccanismo fisiopatologico  | 7        |
| 1.4.1. Disturbi della formazione dell'impulso  | 7        |
| 1.4.2. Disturbi della conduzione dell'impulso  | 8        |
| 1.4.3. Rientro   | 9        |
| 1.5. Anatomia: Sedi comuni   | 10       |
| 1.5.1. Anatomia cardiaca   | 10       |
| 1.5.2. Caratteristiche anatomiche della valvola aortica valutate con ecocardiogramma transtoracico (ETT) e correlazione con il sito d'origine dei BEV..... | 12       |
| 1.6. Clinica   | 13       |
| 1.6.1. Sintomi   | 13       |
| 1.6.2. Esame obiettivo   | 14       |
| 1.7. Diagnosi  | 15       |
| 1.7.1. Anamnesi ed esame obiettivo   | 15       |
| 1.7.2. Elettrocardiogramma basale  | 16       |
| 1.7.3. Elettrocardiogramma dinamico secondo Holter   | 21       |
| 1.7.4. Loop event recorder   | 24       |
| 1.7.5. Test da sforzo  | 25       |
| 1.7.6. Ecocardiogramma   | 26       |
| 1.7.7. Esami di laboratorio  | 28       |
| 1.7.8. Risonanza magnetica nucleare con mezzo di contrasto   | 28       |
| 1.8. Complicanze e prognosi  | 29       |
| 1.8.1. Stratificazione prognostica e rischio di morte cardiaca improvvisa  | 29       |
| 1.8.2. BEV e sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra   | 30       |
| 1.8.3. Cardiomiopatia indotta dai BEV e ablazione transcatetere  | 32       |
| 1.9. Gestione e trattamento  | 38       |

|  |        |
|--|--------|
| 1.9.0. Algoritmo diagnostico/terapeutico.....  | 38     |
| 1.9.1. Indicazioni al trattamento in pazienti senza cardiopatia strutturale.....   | 40     |
| 1.9.2. Indicazioni al trattamento in pazienti con cardiopatia strutturale.....   | 41     |
| 1.9.3. Terapia medica.....   | 41     |
| 1.9.4. Ablazione transcatetere .....   | 44     |
| 1.9.4.1. <i>Indicazioni all'ablazione cardiaca</i> .....   | 44     |
| 1.9.4.2. <i>Accesso femorale, inserimento dell'elettrocatteter e fluoroscopia</i> .....  | 46     |
| 1.9.4.3. <i>Eventuale puntura transettale nelle aritmie a origine dalle sezioni sinistre...</i>  | 47     |
| 1.9.4.4. <i>Studio elettrofisiologico (SEF)</i> .....  | 48     |
| 1.9.4.5. <i>Sistemi di mappaggio elettroanatomico</i> .....  | 49     |
| 1.9.4.6. <i>Sistema di navigazione CARTO® 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, USA) ...</i>   | 54     |
| 1.9.4.7. <i>Componenti e funzionalità del sistema CARTO®3</i> .....  | 54     |
| 1.9.4.8. <i>Vantaggi dell'integrazione in tempo reale dell'ecocardiografia intracardiaca in 2D con il sistema di mappaggio cardiaco elettroanatomico 3D al fine di guidare l'ablazione</i> ..... | 58     |
| 1.9.4.9. <i>Vantaggi e svantaggi del CARTO®3</i> .....   | 58     |
| 1.9.4.10. <i>Fonti di energia utilizzate per l'ablazione</i> .....   | 59     |
| 1.9.4.11. <i>Verifica della re-inducibilità dell'aritmia</i> .....   | 62     |
| 1.9.4.12. <i>Obiettivi dell'ablazione transcatetere</i> .....  | 63     |
| 1.9.4.13. <i>Rischi e complicanze della procedura</i> .....  | 64     |
| 1.9.4.14. <i>Termine della procedura, risultato acuto e risultato cronico nel follow up ..</i>   | 65     |
| <br><b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....   | <br>67 |
| <br><b>3. MATERIALI E METODI</b> .....   | <br>68 |
| 3.1. Modalità di selezione dei pazienti .....  | 68     |
| 3.2. Disegno dell'iter diagnostico-terapeutico .....   | 69     |
| 3.3. Anestesia e analgesia pre-procedurale.....  | 69     |
| 3.4. Descrizione della procedura e materiali impiegati .....   | 70     |
| 3.5. Valutazione della funzione ventricolare .....   | 74     |
| 3.6. Follow-up .....   | 74     |

|   |    |
|---|----|
| <b>4. RISULTATI</b> .....               | 75 |
| 4.1 Popolazione.....                    | 75 |
| 4.2. Risultati dell’ablazione .....     | 77 |
| 4.3. Risultati sulla contrattilità..... | 79 |
| <br><b>5. DISCUSSIONE</b> .....         | 85 |
| <br><b>6. CONCLUSIONI</b> .....         | 92 |
| <br><b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....        | 95 |



# **1. INTRODUZIONE**

## **1.1. Definizione di battito ectopico ventricolare**

Con il termine di battito ectopico ventricolare si definisce una contrazione del ventricolo, anticipata rispetto al normale ritmo cardiaco, determinata dalla depolarizzazione spontanea di foci cellulari appartenenti al sistema di conduzione, a valle del fascio di His, al tessuto muscolare delle camere ventricolari.<sup>1</sup>

Un battito ectopico ventricolare è quindi un battito cardiaco addizionale e anormale, derivante da un'attivazione elettrica anomala che origina da uno dei due ventricoli, prima che si verifichi un fisiologico battito cardiaco.<sup>2, 3</sup>

I battiti ectopici ventricolari sono anche comunemente chiamati battiti prematuri ventricolari, sistoli premature, extrasistoli e sono frequentemente abbreviati con il termine BEV.<sup>4</sup>

## **1.2. Epidemiologia**

I BEV rappresentano una delle aritmie più frequenti e possono insorgere in pazienti con o senza cardiopatie.

I BEV sono le più comuni aritmie osservate in pazienti senza cardiopatia strutturale.<sup>5</sup>

Sono molto comuni nella popolazione generale, la prevalenza è estremamente variabile ed è stimata tra il 40% e il 75% in individui asintomatici sottoposti a monitoraggio ECG secondo Holter di 24 ore.

BEV frequenti (>60/h) o complessi (ripetitivi, R su T) si ritrovano nell'1-4% delle persone sane.<sup>6</sup>

I BEV sono più frequenti nel sesso maschile rispetto alle donne della stessa età e si ritrovano di più nelle etnie afroamericane.<sup>7</sup>

La frequenza dei BEV aumenta con l'età, poiché anche l'aumento di prevalenza d'ipertensione e patologia cardiaca aumenta con l'invecchiamento.

I BEV sono più frequenti il mattino, ma questa variazione circadiana è assente nei pazienti con grave disfunzione del ventricolo sinistro.<sup>8</sup>

I BEV hanno un'ampia variabilità spontanea, sia nel breve periodo (giorno/notte, stress, attività fisica), sia nel lungo periodo (variazioni stagionali).

La scoperta di BEV determina sempre un discreto allarme, soprattutto quando si verifica in particolari popolazioni (bambini, giovani, atleti) e quando le extrasistoli sono numerose e ripetitive<sup>1</sup>.

### **1.3. Cause e fattori di rischio**

I BEV possono essere causati da sollecitazioni dirette elettriche, meccaniche e chimiche del miocardio.<sup>8</sup>

Si possono distinguere cause cardiache ed extracardiache.<sup>9</sup>

Cause cardiache:

- Infarto acuto del miocardio
- Aree localizzate d'ischemia
- Patologia valvolare cardiaca (soprattutto nel prolasso della valvola mitrale)
- Cardiomiopatia (dilatativa, ipertrofica, restrittiva)
- Piccole placche calcificate localizzate in svariate sedi del cuore, che premono contro le adiacenti fibre miocardiche, così da provocare irritazione in alcune di esse.<sup>4</sup>
- Insufficienza cardiaca
- Miocarditi
- Cardiopatie congenite
- Ipertensione arteriosa<sup>10</sup>
- Stiramento del miocardio
- Contusione cardiaca
- False corde tendinee del ventricolo sinistro<sup>8</sup>
- Bradicardia
- Tachicardia (alto livello di catecolamine)
- Cateterismo cardiaco: durante il cateterismo cardiaco è frequente l'insorgenza di sistoli premature per una causa meccanica. Spesso quando il catetere entra nel ventricolo destro e preme contro l'endocardio, si verificano numerose extrasistoli.<sup>4</sup>

Cause extracardiache:

- Alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (es. ipopotassiemia, ipomagnesemia, ipercalcemia)
- Farmaci (digossina, antidepressivi triciclici, aminofillina, amitriptilina, pseudoefedrina, fluoxetina)



- Altre sostanze (cocaina, anfetamine, caffeina, alcol, tabacco)
- Anestesia
- Chirurgia
- Infezioni
- Ipossia
- Stati emotivi (ansia, stress)
- Esercizio fisico
- Diabete<sup>1</sup>

Rilevante è inoltre la stimolazione del sistema nervoso autonomo centrale e di quello periferico. Ciò determina effetti pronunciati sulla frequenza cardiaca e può indurre o sopprimere i battiti ectopici.<sup>8</sup>

## **1.4. Meccanismo fisiopatologico**

I meccanismi fisiopatologici alla base delle aritmie e dei BEV sono generalmente suddivisi in disturbi della formazione dell'impulso, della conduzione dell'impulso o combinazioni delle due categorie.

È importante sottolineare che i mezzi diagnostici attuali non sono sufficienti per determinare inequivocabilmente i meccanismi elettrofisiologici alla base delle aritmie.

Alcune aritmie, infatti, possono essere scatenate da un meccanismo e mantenute poi nel tempo da un altro. Ad esempio un BEV causato da un automatismo anomalo può far precipitare un episodio di tachicardia sostenuta da un rientro.<sup>11</sup>

### ***1.4.1. Disturbi della formazione dell'impulso***

#### ***A) Automatismo anomalo***

Il trattato di medicina cardiovascolare di Braunwald definisce automatismo come “la proprietà di una fibra di avviare un impulso spontaneamente, senza bisogno di una precedente stimolazione, in modo che non si verifichi la quiescenza elettrica.”

I BEV determinati da questo meccanismo sono caratterizzati dalla scarica di un pacemaker ectopico che controlla il ritmo ventricolare, spesso detto pacemaker latente o sussidiario, situato in fibre localizzate in varie possibili sedi (valvole A-V, giunzione A-V, sistema di His-Purkinje).

L'attività del pacemaker latente può diventare manifesta quando il nodo seno atriale rallenta la sua frequenza di scarica o quando si verifica un blocco tra il nodo del seno e il pacemaker ectopico, che permette uno "scappamento" del pacemaker latente dalla sua frequenza di scarica normale.

Il pacemaker latente può anche aumentare la sua frequenza di scarica in maniera inappropriata e usurpare il controllo del ritmo cardiaco dal nodo seno atriale, che scarica a una frequenza fisiologica.

Un infarto del miocardio può determinare alterazioni elettrofisiologiche tali da portare a depolarizzazione queste cellule e causare una scarica automatica.<sup>11</sup>

### ***B) Attività triggerata***

L'attività triggerata è avviata da post-depolarizzazioni che sono definite, sempre secondo il Braunwald, come "oscillazioni depolarizzanti nel voltaggio di membrana indotte da uno o più potenziali d'azione precedenti. È l'attività pacemaker che risulta in seguito a un impulso o a una serie d'impulsi precedenti, senza i quali si verifica la quiescenza elettrica". Queste depolarizzazioni possono comparire prima oppure dopo la totale ripolarizzazione della fibra e si suddividono quindi in post-depolarizzazioni precoci quando derivano dalle fasi 2 e 3 del PDA cardiaco o post-depolarizzazioni tardive o ritardate quando si verificano in fase 4, a ripolarizzazione completa, di solito in corrispondenza di una negatività del potenziale di membrana maggiore di quella alla quale insorgono quelle precoci.

Non tutte le post-depolarizzazioni possono raggiungere il potenziale soglia, ma, se ne sono capaci, sono in grado di scatenare un'altra post-depolarizzazione e quindi autoalimentarsi.<sup>11</sup>

### ***1.4.2. Disturbi della conduzione dell'impulso***

Il ritardo e il blocco di conduzione possono produrre tachiaritmie quando determinano eccitazione da rientro.

Ci sono vari fattori che coinvolgono le proprietà attive e passive di membrana che determinano l'efficacia e la velocità della conduzione dell'impulso.

Tra questi c'è l'efficacia di stimolazione dell'impulso che si propaga, l'eccitabilità del tessuto nel quale l'impulso è condotto e la geometria del tessuto.<sup>11</sup>

### ***1.4.3. Rientro***

Durante il periodo refrattario assoluto, l'impulso cardiaco non può “essere trasmesso”.

Tuttavia il trattato di Braunwald dice che “se un gruppo di fibre non attivate dalla precedente onda depolarizzante recupera l'eccitabilità in tempo per essere scaricato prima che l'impulso termini, le fibre possono servire da collegamento per eccitare nuovamente le aree che erano state appena scaricate e che si sono ora ristabilizzate dalla depolarizzazione precedente.”

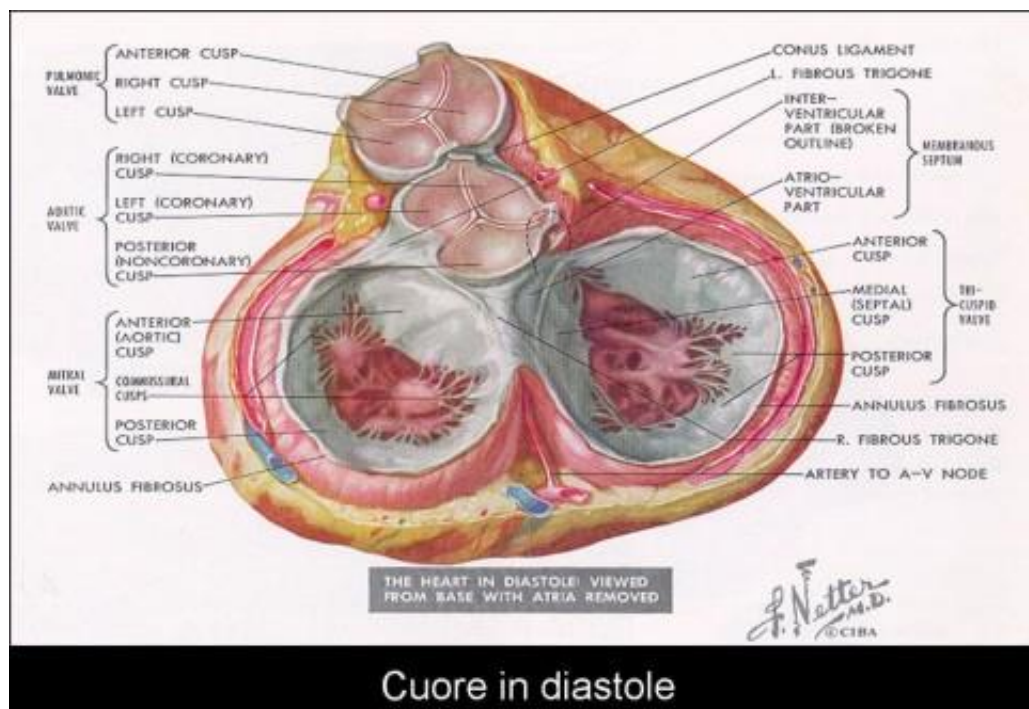
Il rientro a livello del ventricolo è responsabile di molte tachicardie ventricolari in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Il tessuto cardiaco sopravvissuto all'ischemia delimitato dal tessuto connettivo fornisce percorsi di attivazione intricati che, attraversando le aree infartuate, possono costituire circuiti di rientro.<sup>11</sup>

I BEV che originano dal tratto di efflusso ventricolare hanno spesso come base elettrofisiologica un'attività triggerata derivante da post-depolarizzazioni correlate a un aumento dei livelli di calcio intracellulare dovuto all'attivazione del sistema dell'AMP ciclico.

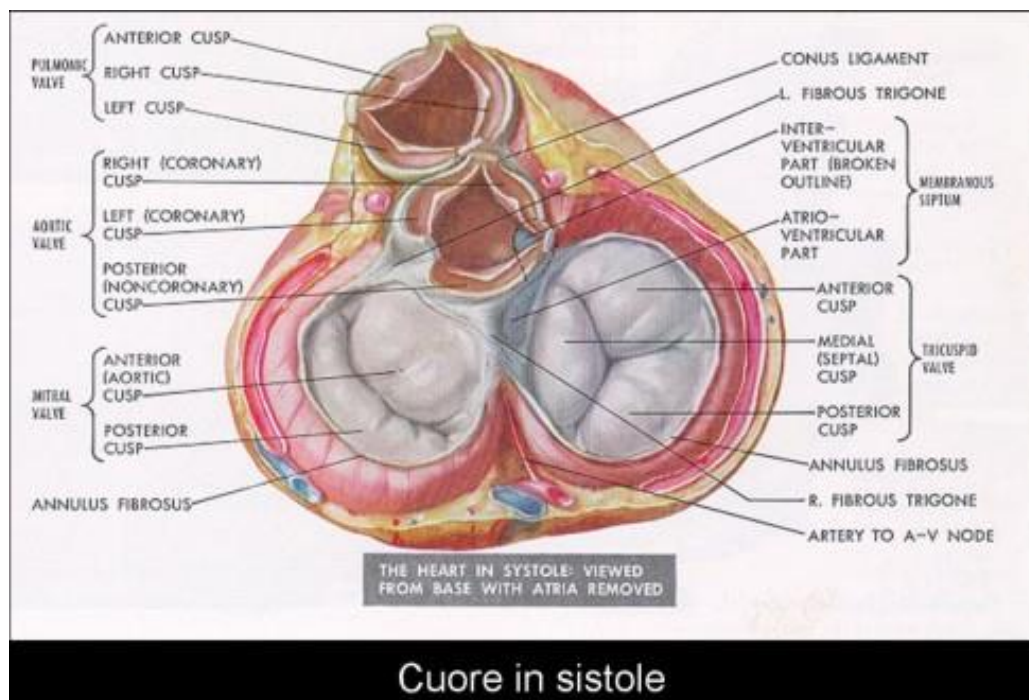
I BEV post infartuali tendono a verificarsi in regioni di miocardio cicatriziale o danneggiato e possono essere determinate da aumentato automatismo, attività triggerata o da possibile rientro.<sup>12</sup>

## 1.5. Anatomia: Sedi comuni

### 1.5.1. Anatomia cardiaca



*Figura 1.5.1.1 : Il cuore in diastole: visto dalla base dopo rimozione degli atri<sup>13</sup>*



*Figura 1.5.1.2 : Il cuore in sistole: visto dalla base dopo rimozione degli atri<sup>14</sup>*

I BEV possono originare dalle superfici dell'endocardio, del miocardio o dell'epicardio del ventricolo destro o sinistro.

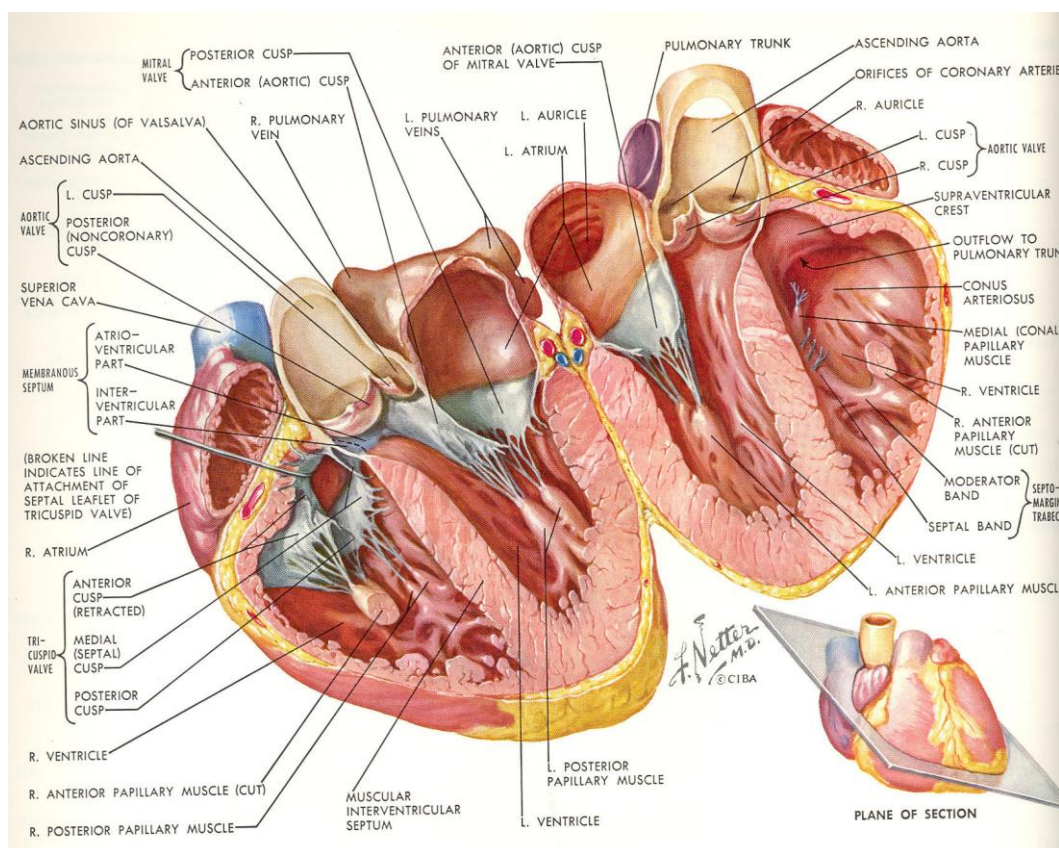
La sede d'origine più frequente dei BEV idiopatici, in cuori strutturalmente normali, è il tratto di efflusso ventricolare. La grande maggioranza di questo sottogruppo origina dal tratto di efflusso del ventricolo destro, nelle porzioni superiori e anteriori del setto interventricolare, subito al di sotto della valvola polmonare. Meno frequentemente hanno origine dall'infundibolo e dalla parete libera del ventricolo destro o dalla porzione posteriore del setto interventricolare.

Nel 10-15% dei casi hanno origine dal tratto di efflusso del ventricolo sinistro, in corrispondenza delle regioni delle cuspidi aortiche.<sup>15, 16</sup>

Altre sedi potenziali includono i fascicoli, i muscoli papillari, l'anulus valvolare mitralico. Inoltre possono essere sedi di BEV anche le porzioni di miocardio ventricolare che si estendono oltre le valvole semilunari, nelle porzioni prossimali delle grandi arterie.<sup>12</sup>

Nonostante il nome, il tratto di efflusso del ventricolo destro è situato più a sinistra nel corpo rispetto al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Il tratto di efflusso del ventricolo destro è inoltre situato anteriormente al sinistro.



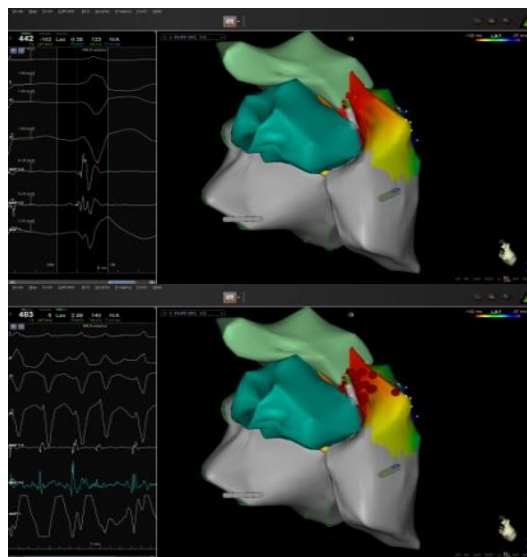
**Figura 1.5.1.3 : Anatomia cardiaca, sezione degli atri e dei ventricoli**<sup>17</sup>

### ***1.5.2. Caratteristiche anatomiche della Valvola Aortica valutate con Ecocardiogramma Transtoracico (ETT) e correlazione con il sito d'origine dei BEV***

L'origine delle Aritmie Ventricolari (AV) singole e ripetitive a origine dagli Efflussi Ventricolari (RVOT e LVOT) è spesso difficile da determinare prima del Mappaggio Elettrofisiologico (ME) per la scarsa specificità delle caratteristiche ECG in caso di siti adiacenti (RVOT postero-settale, LVOT antero-settale, Cuspidi Aortiche).

In particolare qualora la sede di origine sia mediale (porzione settale di RVOT, antero-settale di LVOT o cuspidi coronariche), le caratteristiche ECG sono nella maggior parte dei casi inadeguate alla localizzazione dettagliata dell'ectopia.

Non essendo dirimente l'ECG, la scuola dove è stata svolta la presente tesi ha verificato la possibilità di determinare se le caratteristiche anatomiche della Valvola Aortica, valutate con Ecocardiogramma Transtoracico (ETT), correlano con il sito d'origine delle AV in pazienti senza cardiopatia strutturale sottoposti ad ablazione transcateretere.<sup>18</sup>



***Figura 1.5.2.1: Battiti ectopici ventricolari a origine dal tratto di efflusso ventricolare destro, confermato dal ritmo “irritativo” che riproduce la morfologia del BEV durante l’ablazione con radiofrequenze.***

Sono stati inclusi 36 pazienti consecutivi (età media 52.5±18 anni, 23 maschi) affetti da AV a elevata incidenza (almeno 20% dei battiti in 24 ore) a origine dagli Efflussi in assenza di cardiopatia documentabile.



L'ablazione è stata eseguita mediante Mappaggio Elettro-Anatomico e Image-Integration con Eco intracardiaco. Il sito di origine è stato identificato con la sede di più precoce attivazione nonché di ablazione efficace (scomparsa delle AV che perdura a 20' dall'ultima erogazione). L'anatomia della valvola aortica è stata dettagliatamente valutata con ETT; è stata definita sclerosi valvolare la presenza d'ispessimento delle cuspidi (>2 mm) e l'incremento d'iperriflettenza.



**Figura 1.5.2.2:** Sclerosi Aortica in un paziente sottoposto ad ablazione a radiofrequenze per BEV a origine dal tratto di efflusso ventricolare sinistro.

Risultati: In 12 su 36 pazienti la valvola aortica è risultata sclerotica, con minimo rigurgito in 10. Il Mappaggio Elettrofisiologico ha mostrato origine delle AV nel RVOT in 22/36 pz, LVOT in 10/36 pz e nelle cuspidi in 4/36. La procedura di Ablazione è risultata efficace in acuto in tutti i pazienti. La sclerosi aortica è stata riscontrata in 0/22 dei pz con AV da RVOT, in 8/10 da LVOT e in 4/4 dalle cuspidi.

La conclusione del sopradescritto studio è che la presenza di sclerosi aortica rilevata all'ETT risulta marcatamente associata ad AV a origine dalle sezioni sinistre (LVOT e Cuspidi Aortiche). Questo riscontro potrebbe essere correlato alle anomalie strutturali alla base di tali aritmie e potrebbe risultare utile per la strategia interventistica, quando le caratteristiche ECG non siano chiaramente dirimenti.<sup>18</sup>

## 1.6. Clinica

### 1.6.1. Sintomi

La presentazione clinica dei BEV può essere molto variabile, da un rilievo occasionale all'ECG a un quadro d'insufficienza cardiaca congestizia.

Solitamente i BEV non causano sintomi in pazienti sani, salvo che non siano estremamente frequenti.<sup>2</sup>

Molti pazienti con BEV sporadici sono spesso asintomatici e non richiedono alcun trattamento.<sup>12</sup>

Il paziente con BEV può avere palpitazioni o fastidio al collo o al torace quando il battito post-extrasistolico ha una forza contrattile superiore alla norma.

I pazienti possono inoltre percepire la sensazione che il cuore si sia fermato durante la lunga pausa che segue il BEV.

Sequenze prolungate di BEV frequenti possono indurre in pazienti cardiopatici angina o ipotensione.

Molti BEV interpolati realizzano un raddoppiamento della frequenza cardiaca e possono compromettere le condizioni emodinamiche del paziente.

In alcuni casi i sintomi sono quelli dello scompenso cardiaco. Questo avviene in quanto un'elevata incidenza di BEV, che presentano una gittata minima, riduce in definitiva il numero delle sistoli efficaci, inducendo una "bradicardia" relativa al polso e un'effettiva riduzione della portata, similmente a quanto avviene in presenza di un blocco atrio-ventricolare totale con ritmo di scappamento bradifrequente. Altro meccanismo possibile è che l'esagerato numero di BEV induca una riduzione relativa della capacità contrattile del muscolo cardiaco.

Un'attività che induce l'aumento della frequenza cardiaca può diminuire la sensazione soggettiva o ridurre il numero dei BEV.

In alcuni pazienti invece lo sforzo fisico può aumentare il numero dei BEV, mentre il sonno è in genere associato a una diminuzione della frequenza di aritmie ventricolari, anche se in qualche caso ne induce un incremento.

I BEV possono risultare più facilmente e significativamente sintomatici in pazienti con insufficienza aortica, a causa dell'elevata gittata sistolica indotta dal rigurgito.<sup>8</sup>

### ***1.6.2. Esame obiettivo***

L'esame obiettivo rileva un battito ectopico seguito da una lunga pausa.

Una pausa pienamente compensatoria non modifica la cadenza del ritmo di base, a differenza di una che non lo è totalmente.

I toni cardiaci che accompagnano il BEV sono spesso d'intensità diminuita, tanto che solitamente si percepisce appena il primo tono, che può essere acuto e schioccante.



Il secondo tono cardiaco può essere sdoppiato in modo anomalo, a seconda dell'origine del complesso ventricolare.

Il polso periferico (es. radiale) spesso è ridotto o assente.

BEV frequenti possono compromettere l'emodinamica e soprattutto nei pazienti con cardiopatia sottostante ci può essere ipotensione arteriosa.<sup>8</sup>

## **1.7. Diagnosi**

### ***1.7.1. Anamnesi ed esame obiettivo***

Una premessa indispensabile è che la percezione individuale delle palpitazioni o di un ritmo cardiaco regolare o irregolare è molto variabile da paziente a paziente.

Nel valutare un paziente con un'aritmia conosciuta o sospetta, è necessario raccogliere tutte le informazioni chiave che potrebbero rivelarsi utili per suggerire la diagnosi o per valutare l'utilizzo di ulteriori test diagnostici.

La modalità di esordio di un episodio può fornire informazioni utili circa il tipo di aritmia o indirizzare sulla scelta del trattamento.

Ad esempio le palpitazioni che si verificano durante sforzi fisici, spaventi e scatti d'ira sono spesso causate da tachicardie sensibili all'aumento delle catecolamine e possono rispondere efficacemente a farmaci bloccanti il sistema adrenergico.

Altre informazioni che possono risultare utili sono la modalità d'interruzione degli episodi, la frequenza e la durata degli episodi e la gravità dei sintomi.

Questo insieme di caratteristiche può orientare il medico sulla necessità di definire una diagnosi e una terapia appropriata in modo rapido e incisivo.

È inoltre fondamentale raccogliere un'anamnesi farmacologica e alimentare molto accurata ed è necessario porre al paziente alcune domande per valutare e verificare la presenza di comorbidità e malattie sistemiche che possono essere associate alle aritmie.

La frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e l'auscultazione cardiaca sono indubbiamente valutazioni essenziali da eseguire.

I reperti dell'esame obiettivo possono indurre il sospetto di una cardiopatia strutturale (e quindi una condizione più grave a prognosi peggiore), anche in assenza di episodi aritmici.<sup>19</sup>

### ***1.7.2. Elettrocardiogramma basale***

L'ECG a riposo rappresenta lo strumento primario per l'analisi delle aritmie.

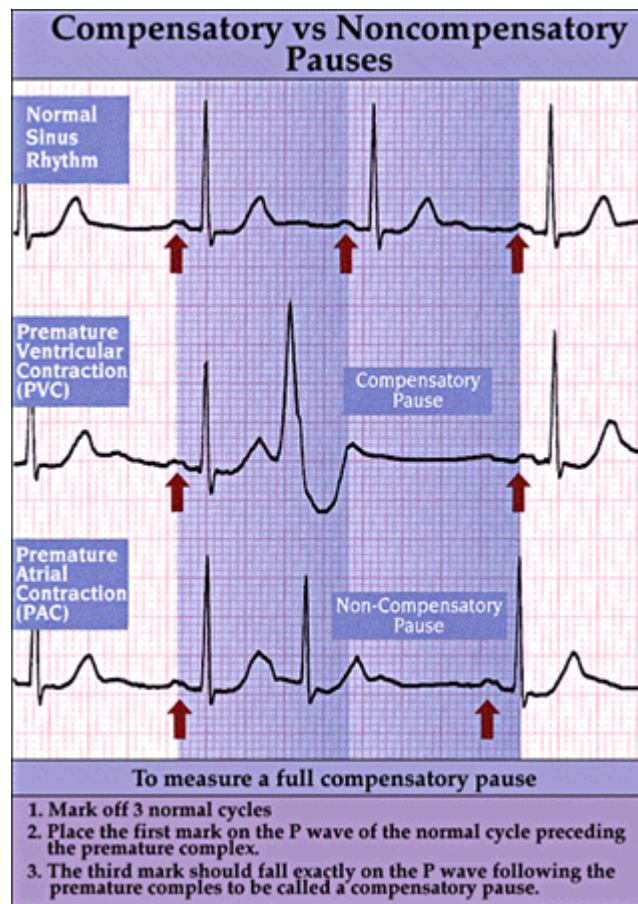
Inizialmente si registra un ECG a 12 derivazioni.

L'ECG ottenuto nel momento esatto durante il quale si verifica un episodio aritmico può essere diagnostico di per sé, evitando la necessità di eseguire ulteriori test.

La maggioranza dei pazienti però manifesta soltanto episodi occasionali di BEV e trascorre la maggior parte del tempo nel ritmo di base; per questo motivo spesso i BEV possono non essere registrati durante il breve tempo di registrazione di un ECG standard, che pertanto non rappresenta uno strumento a elevata sensibilità.<sup>19</sup>

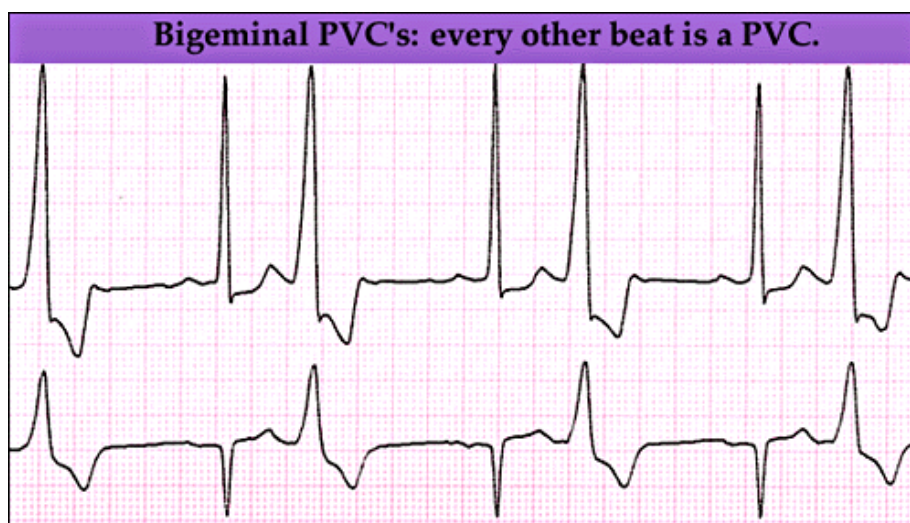
### **Caratteristiche ECG di un BEV**

- Comparsa prematura di un complesso QRS di morfologia anomala e di durata generalmente maggiore rispetto a quella dei normali QRS (>120 msec).
- Onda T solitamente è ampia e invertita rispetto alla deflessione maggiore del QRS.
- Il QRS non è preceduto da un'onda P prematura, ma è possibile che sia preceduto da un'onda P sinusale non condotta che cade nel momento atteso.
- Non si può formulare una diagnosi di assoluta certezza solo con l'ECG scalare, perché un battito o un ritmo sopraventricolare possono simulare le manifestazioni del BEV.
- La trasmissione retrograda agli atri da parte del BEV è abbastanza frequente, ma spesso è nascosta dal QRS anomalo e dall'onda T.
- L'intervallo che separa l'extrasistole dal battito sinusale precedente è definito copula, che può essere fissa o variabile.
- L'intervallo invece che separa l'extrasistole ventricolare dal successivo battito sinusale si definisce pausa.
- Se l'impulso retrogrado scarica e resetta prematuramente il nodo del seno, si ha la produzione di una pausa che non è pienamente compensatoria. Si parla in questo caso di pausa compensatoria non completa in cui la somma della copula e della pausa è inferiore al doppio del ciclo base. Il BEV riesce quindi a depolarizzare in anticipo il nodo del seno.
- Più frequentemente, il nodo del seno e gli atri non sono depolarizzati prematuramente dall'impulso retrogrado, perciò un BEV è generalmente seguito da una pausa compensatoria completa. In questo caso la somma della copula e della pausa equivale al doppio del ciclo base.



**Figura 1.7.2.1:** *Pausa compensatoria e non compensatoria*

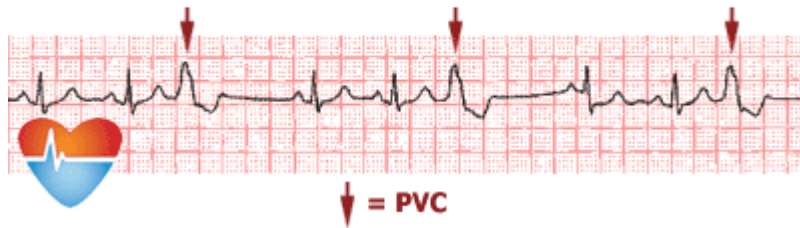
- Un accoppiamento ripetitivo di un complesso normale e di uno prematuro si definisce bigeminismo.



**Figura 1.7.2.2:** *Bigeminismo*

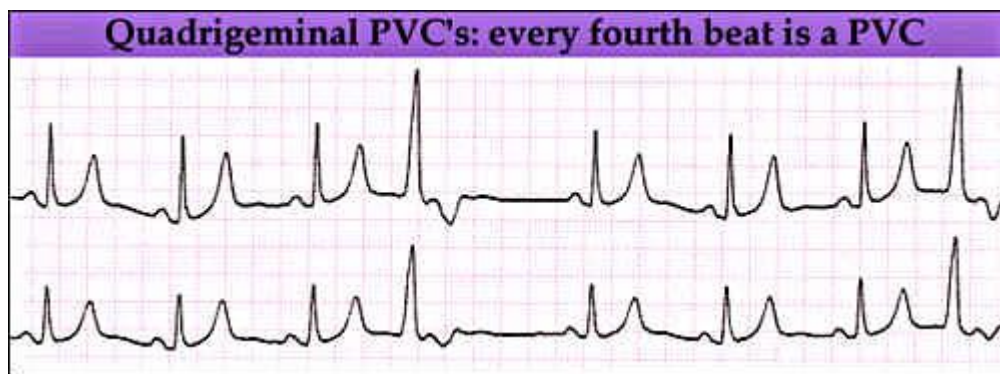
- Quando si ha un BEV ogni due battiti normali si parla di trigeminismo

## Trigeminal PVCs



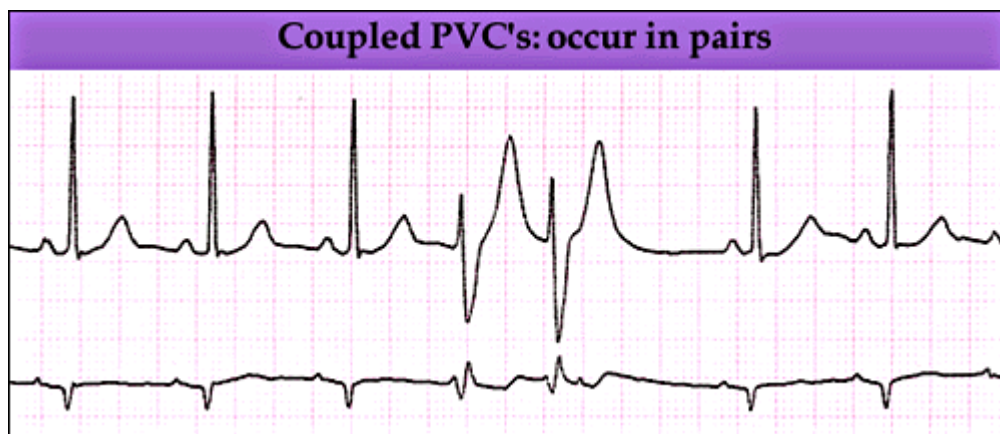
*Figura 1.7.2.3: Trigemismo*

- Un BEV dopo tre battiti normali si definisce quadrigeminismo e così via.



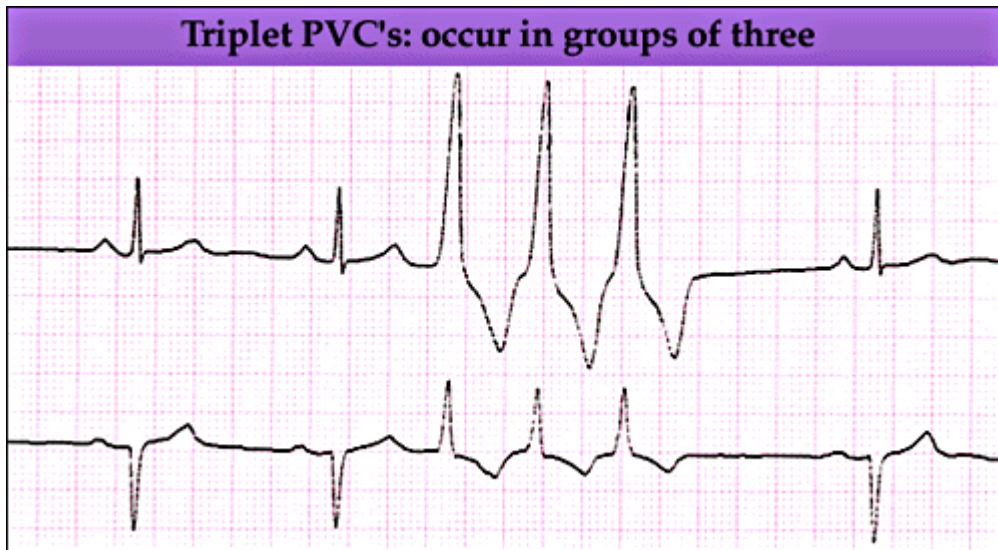
*Figura 1.7.2.4: Quadrigeminismo*

- Una successione di due BEV si definisce coppia.



*Figura 1.7.2.5: Coppia*

- Una successione di tre BEV si chiama tripletta.



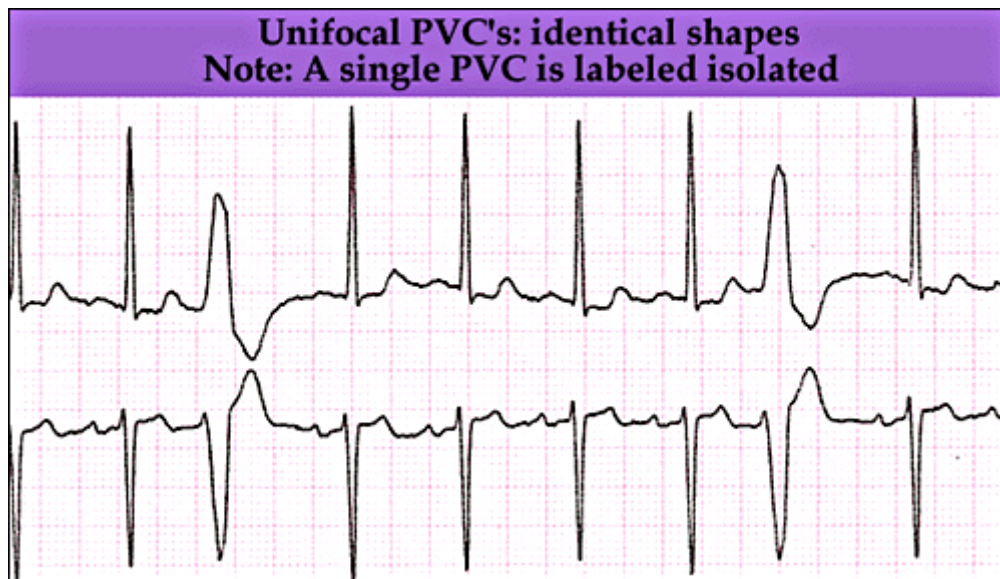
**Figura 1.7.2.6: Tripletta**

- La successione di tre o più BEV è chiamata arbitrariamente tachicardia ventricolare. Se la durata è inferiore ai 30 secondi, si parla di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS). Al contrario se la durata è superiore ai 30 secondi oppure se l'aritmia non risulta tollerata dal punto di vista emodinamico, si parla di tachicardia ventricolare sostenuta (TVS).

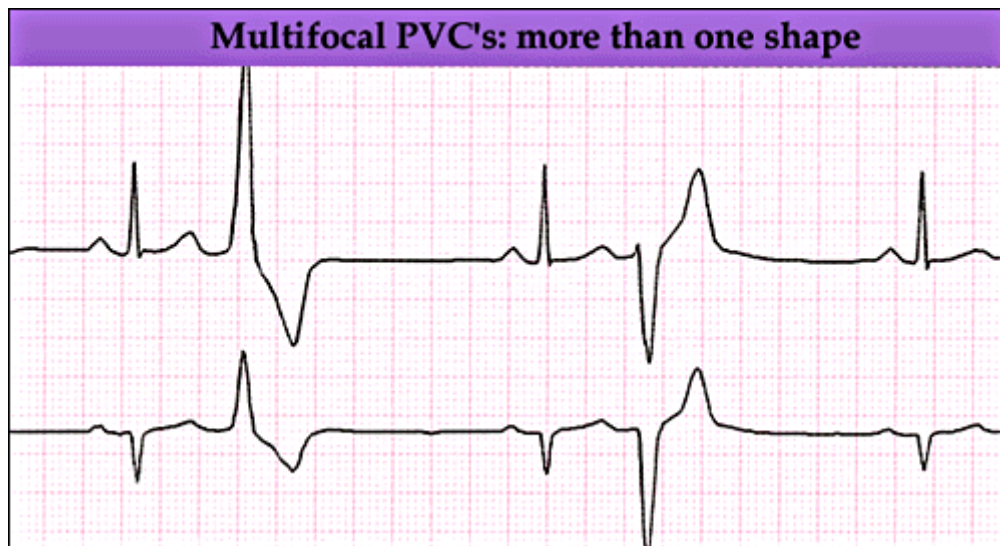
- I BEV possono avere sempre la stessa morfologia (monomorfi) o mostrarne diverse (polimorfi). Non è chiaro se il polimorfismo dipenda sempre da foci di scarica diversa (polimorfo = polifocale) o se ciò possa dipendere anche da vie di uscita diverse dello stesso focus.

BEV che hanno morfologia differente possono quindi essere definiti "multifocali", ma più propriamente dovrebbero essere denominati "polimorfi" o "pleomorfi", poiché non si sa se siano prodotti da foci multipli o se semplicemente cambi la conduzione di un impulso che origina sempre nella stessa sede.<sup>1, 8</sup>





*Figura 1.7.2.7: BEV monomorfi*



*Figura 1.7.2.8: BEV polimorfi*

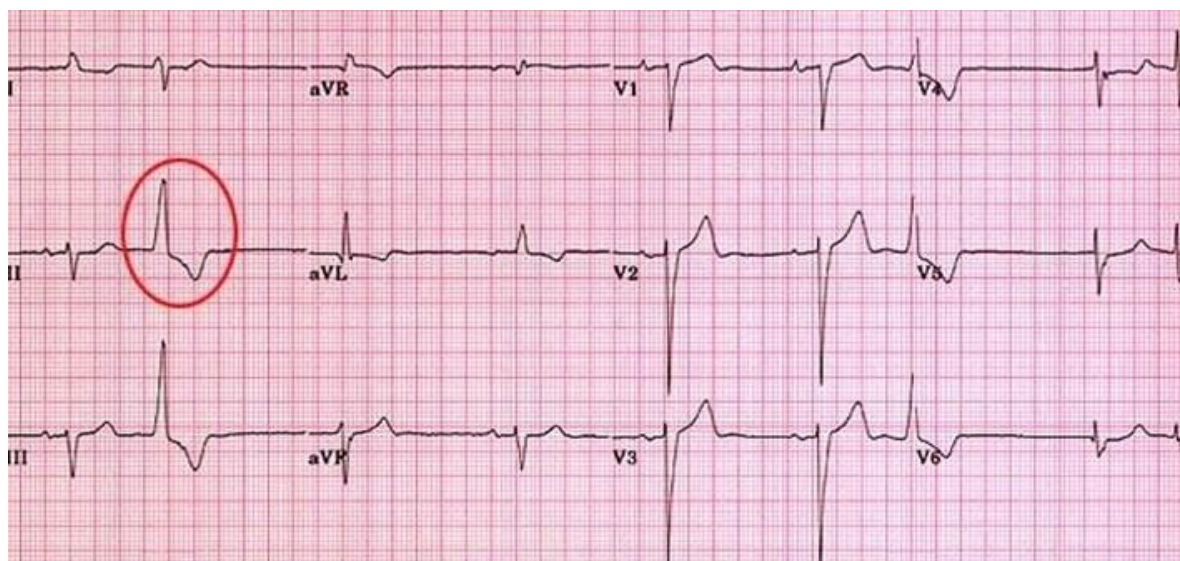
### **Correlazione tra ECG e sede anatomica di origine dei BEV**

I tratti di efflusso hanno un'anatomia complessa che è importante considerare nella valutazione e nel trattamento di questi BEV. I patterns elettrocardiografici che derivano dall'attivazione di questi BEV aiutano a definire meglio la sede anatomica.<sup>16</sup>

I siti di origine dei BEV e le relative caratteristiche dell'ECG associate sono i seguenti:

1) Tratto di efflusso ventricolare destro (RVOT): morfologia a blocco di branca sinistro con asse elettrico inferiore, onde R alte nelle derivazioni inferiori e complessi QS negativi in aVR e aVL e QRS tutti negativi o onda "r" piccola in V1.

- 2) Tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) dalla cuslide coronarica destra: morfologia a blocco di branca sinistra simile all'origine di RVOT, ma con aumento spiccato di ampiezza e durata dell'onda "r" in V1, oltre ad un complesso QRS perlopiù positivo in I derivazione.
- 3) Tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) dalla cuslide coronarica sinistra: onda "R" più prominente in V1, asse inferiore e complesso QRS perlopiù negativo o isoelettrico in I derivazione.
- 4) Continuità Aorto-Mitralica: morfologia a blocco di branca destro e asse inferiore
- 5) Fascicolare: morfologia a tipico blocco di branca destro (rsR') con asse superiore (fascio posteriore sinistro) o inferiore (fascicolo anteriore sinistro).
- 6) Parete libera del ventricolo sinistro: morfologia a blocco di branca destro, negativo in aVL e in I derivazione.
- 7) Parete libera del ventricolo destro: morfologia a blocco di branca sinistra con asse non inferiore.<sup>20-22</sup>



**Figura 1.7.2.9: BEV rappresentato in un ECG a 12 derivazioni**<sup>23</sup>

### ***1.7.3. Elettrocardiogramma dinamico secondo Holter***

La registrazione elettrocardiografica a lungo termine in pazienti impegnati in normali attività quotidiane è il metodo non invasivo più utile per documentare e quantificare alcune caratteristiche fondamentali per la diagnosi e il trattamento.

Grazie al monitoraggio Holter sarà possibile valutare la frequenza e la complessità dei BEV, correlare l'aritmia ai sintomi del paziente e valutare gli effetti della terapia antiaritmica sull'aritmia spontanea.

I registratori ECG continui su nastro magnetico rappresentano il sistema tradizionale di monitoraggio Holter e solitamente registrano due o tre derivazioni ECG per una durata di 24 ore.

L'holter ECG è in grado di rilevare episodi importanti di attività ectopica e correlare temporalmente questi sintomi con le anomalie del tracciato: questo è uno dei vantaggi importanti di questa tecnica.<sup>19</sup>

Il ruolo più importante dell'Holter ECG è la valutazione del rischio in pazienti con recente infarto del miocardio o conosciuta disfunzione ventricolare sinistra.

Più del 60% degli uomini di mezza età in buona salute presentano BEV durante monitoraggio Holter.<sup>24</sup>

I BEV sono suddivisi per gradi a gravità crescente nella classificazione di Lown.

Grado 0 = Assenza di BEV

Grado 1 = BEV monomorfi rari/occasionali (meno di 30/h)

Grado 2 = BEV monomorfi frequenti (più di 30/h)

Grado 3 = BEV polimorfi

Grado 4 = BEV ripetitivi: 4A (coppie), 4B (salve di EV in numero maggiore o uguale a 3)

Grado 5 = BEV precoci: fenomeno R su T, entro 300 msec dall'inizio dell'onda R<sup>1, 24</sup>

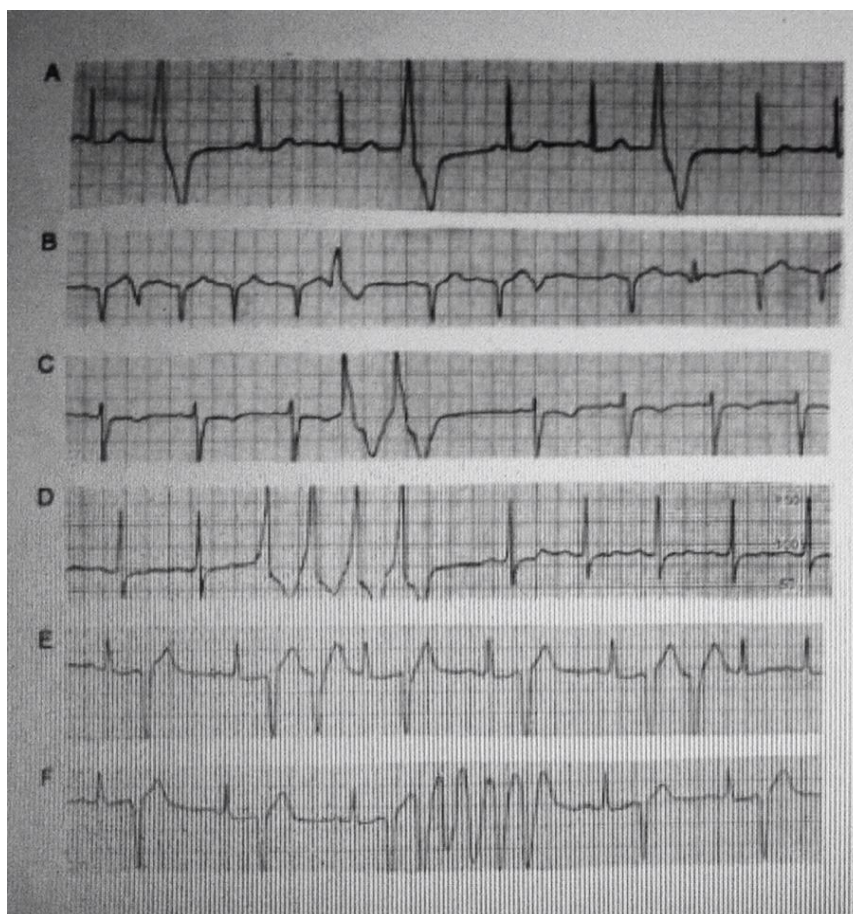
La classificazione di Lown per quanto usata universalmente, presenta dei limiti.

In realtà le osservazioni da cui Lown ha tratto la stratificazione del rischio alla base di tale classificazione riguardavano il monitoraggio ECG di pazienti ammessi in terapia intensiva in corso d'infarto miocardico in fase acuta.

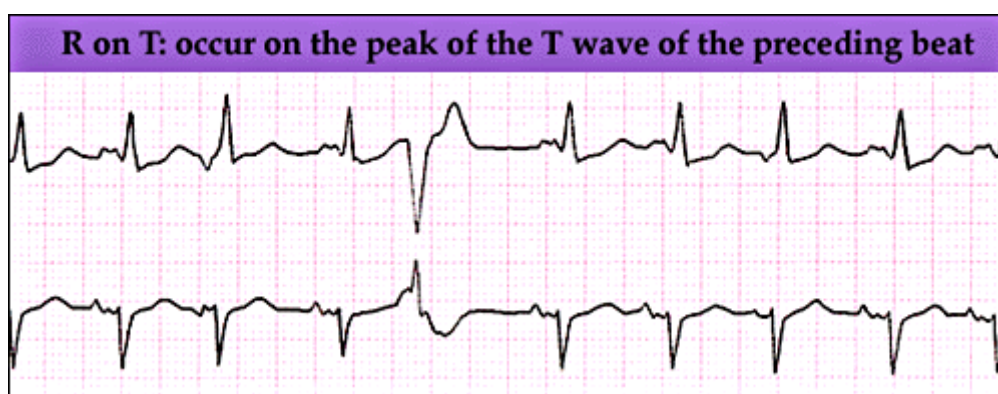
L'estrapolazione di tali criteri nella popolazione generale presenta quindi dei limiti. In particolare in relazione al rischio di aritmie ventricolari maligne.

Altro criterio non trasferibile nella popolazione generale è quello dell'incidenza, in quanto in assenza di condizioni acute, lo stesso numero di BEV può non risultare significativo. Risulta relativamente frequente il riscontro di elevatissime incidenze di BEV (oltre 10.000 nelle 24 ore) in assenza di cardiopatia strutturale, con assenza di evoluzione nel follow-up anche a lungo termine.<sup>25-28</sup>





**Figura 1.7.3.1:** Classificazione di Lown. A: BEV frequenti; B: BEV polimorfi; C: Coppia di BEV; D: Run di BEV, tachicardia ventricolare; E e F: Fenomeno R su T. <sup>29</sup>



**Figura 1.7.3.2:** Fenomeno R su T; Grado 5 di Lown

La presenza durante un monitoraggio elettrocardiografico di 24 ore secondo Holter di alcuni BEV è estremamente comune e può essere considerato un reperto normale.<sup>30</sup>

In due studi che hanno preso in considerazione pazienti senza cardiopatia strutturale, solo il 2 e il 4% avevano più di 50 o 100 BEV/24 ore rispettivamente.<sup>31, 32</sup>

#### ***1.7.4. Loop event recorder***

In molti casi però, il tracciato delle 24 ore fornito dalla registrazione holter non è in grado di identificare la causa dei sintomi lamentati dal paziente.

Situazioni di questo tipo si verificano frequentemente e sarà quindi necessario un monitoraggio ancora più prolungato, ad esempio mediante un event recorder.

Questi utilissimi dispositivi hanno le dimensioni di un cercapersone e sono indossati dal paziente per 30 giorni.

Durante questo lungo periodo, si possono eseguire registrazioni digitali durante gli episodi sintomatici e trasmetterle alla stazione ricevente attraverso le comuni linee telefoniche.

Con alcuni sistemi il paziente deve essere in grado di premere il tasto evento per avviare la registrazione.

Con altri sistemi, il dispositivo inizia automaticamente la registrazione del ritmo quando la frequenza cardiaca risulta al di fuori di parametri predefiniti.

Alcuni di questi strumenti memorizzano più di 30 secondi dell'ECG che precede il momento in cui il paziente attiva la registrazione.

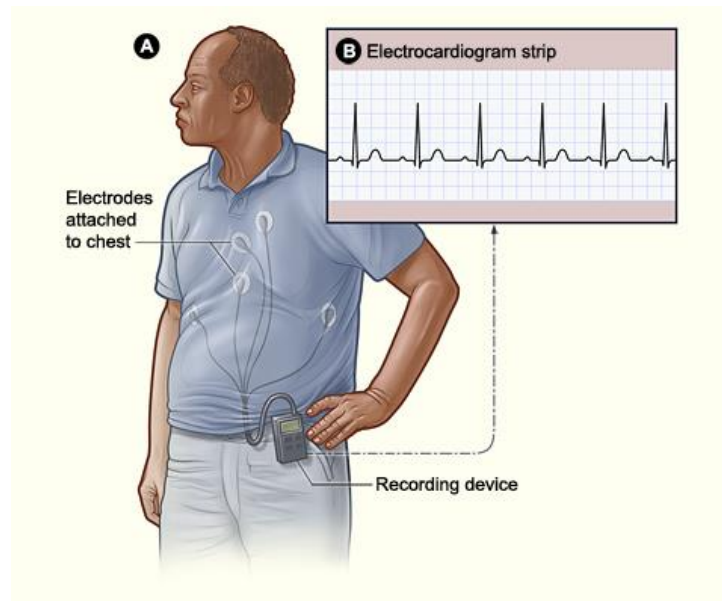
Le informazioni sono trasmesse via internet all'ambulatorio del medico per una diagnosi e un trattamento immediati.

Gli event recorder sono molto efficaci nel documentare episodi rari, ma presentano alcuni svantaggi rispetto all'Holter ECG: la qualità delle registrazioni risulta essere più variabile e di solito si può registrare su un solo canale.

Nei pazienti con sintomi rari e transitori, né l'Holter, né gli event recorder a 30 giorni sono sufficienti per la diagnosi.

In questi pazienti si può ricorrere a loop recorder impiantabili, dei dispositivi di piccole dimensioni, inseriti sottocute a livello della seconda costa, nella porzione anteriore sinistra del torace, e sono attivati ponendo un apposito magnete sul dispositivo.

Sono capaci di registrare fino a 42 minuti di un singolo canale ECG, memorizzando l'ECG fino a 20 minuti antecedenti l'attivazione.<sup>19</sup>



**Figura 1.7.4:** Loop recorder<sup>33</sup>

### **1.7.5. Test da sforzo**

Questo test diagnostico utilizza l'ECG per registrare l'attività elettrica cardiaca durante uno sforzo fisico.

Quando i BEV scompaiono o diminuiscono durante il test da sforzo, sono considerati generalmente innocui, mentre, al contrario, se l'esercizio fisico induce l'insorgenza di BEV, ciò potrebbe essere indicativo di un rischio potenzialmente maggiore.<sup>34</sup>

L'esercizio fisico può indurre BEV in un terzo dei soggetti normali sottoposti al test da sforzo.

Le extrasistoli ventricolari si verificano con maggiore probabilità a frequenze cardiache elevate, solitamente sotto forma di BEV isolati, monomorfi oppure anche sotto forma di coppie, e solitamente non sono riproducibili da un test da sforzo all'altro.

Circa il 50% dei pazienti con coronaropatia presenta al test da sforzo BEV a frequenze cardiache inferiori (< 130 bpm) rispetto alla popolazione generale e spesso si ritrovano anche nella fase iniziale del recupero.

Extrasistoli frequenti (> 7 BEV/min) o complesse sono associate a una prognosi peggiore.

Il test da sforzo è più sensibile dell'ECG a riposo a 12 derivazioni, ma meno sensibile rispetto all'Holter ECG per rilevare i BEV.

Poiché ciascuno dei due esami può mettere in luce aritmie sfuggite all'altro, può essere indicata l'esecuzione di entrambi in pazienti selezionati.<sup>19</sup>

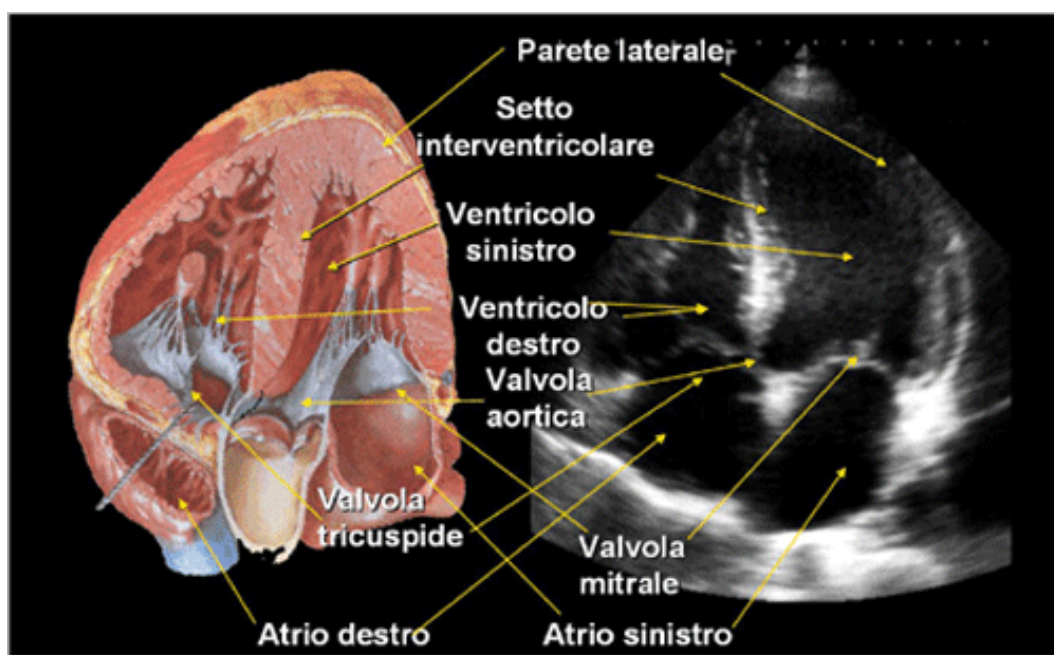
Il test da sforzo è quindi indicato in pazienti selezionati, in particolar modo quando c'è il sospetto che i sintomi siano associati all'esercizio fisico. L'utilità di questa indagine sta nel determinare se i BEV siano potenziati o soppressi dall'esercizio. BEV che peggiorano durante l'esercizio necessitano quindi di ulteriori indagini, in quanto più probabilmente necessitano di trattamento.<sup>30</sup>

### ***1.7.6. Ecocardiogramma***

È l'esame più importante al fine di valutare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale e il suo grado di severità.<sup>1</sup>

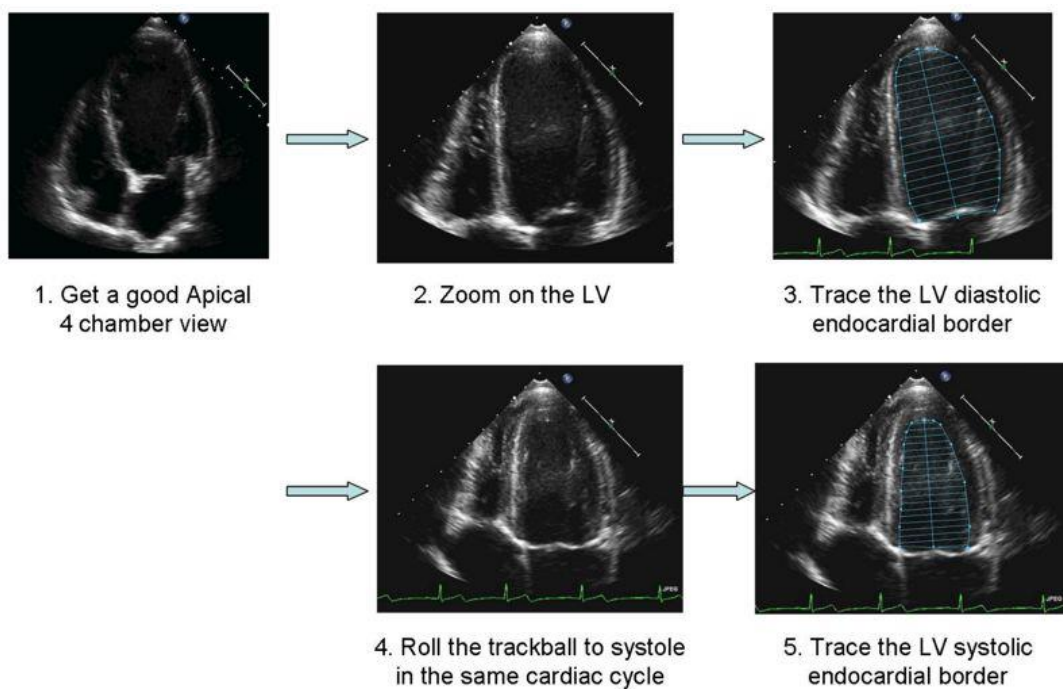
In particolare l'ecocardiogramma è il mezzo più rapido e pratico per valutare la frazione di eiezione (che come vedremo risulta il fattore più rilevante nella determinazione della prognosi) o identificare un'eventuale patologia valvolare o un'ipertrofia ventricolare.<sup>24</sup>

In aggiunta alla discriminazione di patologie valvolari o cardiomiopatie primitive come l'ipertrofica, l'ecocardiogramma consente l'analisi della cinetica regionale. La presenza di aree con alterata motilità (ridotta, assente o paradossa) consente di sospettare la possibile genesi ischemica della cardiopatia e indirizzare quindi la diagnostica. Nello stesso senso si possono interpretare le alterazioni dell'eco-riflettenza delle pareti, indicative di sostituzione fibrosa dei tessuti o d'infiltrazione e accumulo negli stessi.

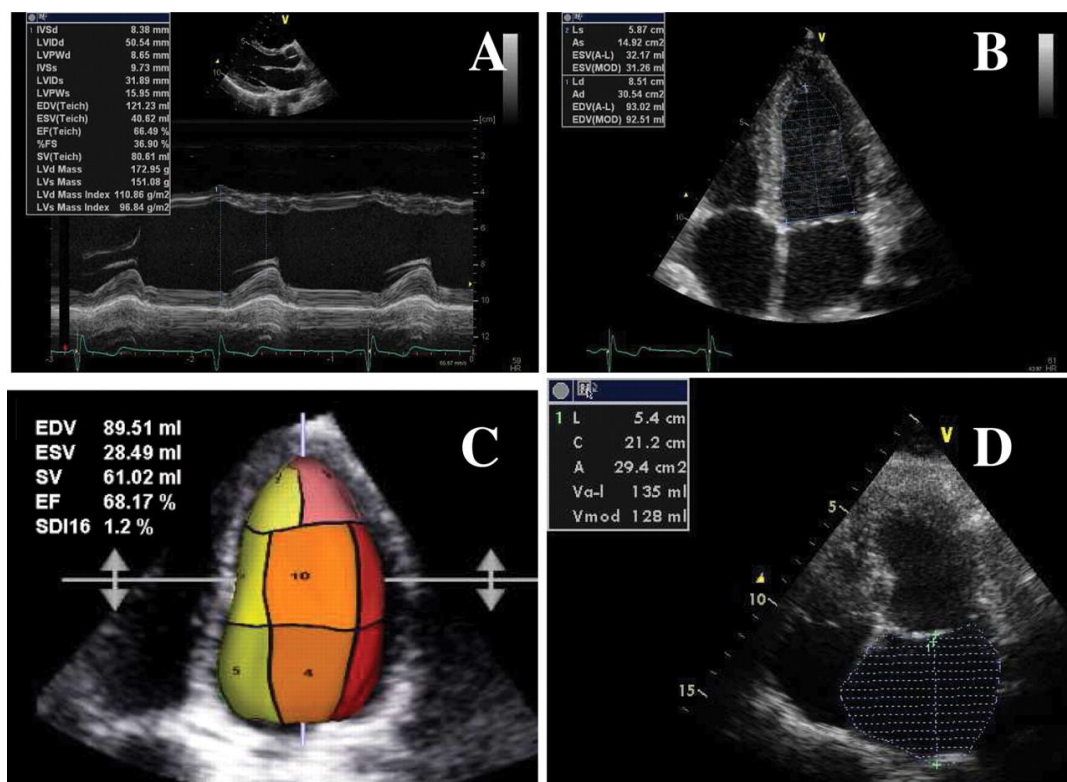


***Figura 1.7.6.1: Ecocardiogramma: camere cardiache<sup>35</sup>***





**Figura 1.7.6.2:** Calcolo della frazione di eiezione all'ecocardiogramma



**Figura 1.7.6.3:** (A) Misurazione dei diametri ventricolari sinistri; (B) Stima dei volumi ventricolari sinistri e della frazione di eiezione; (C) Stima dei volumi ventricolari sinistri all'eco in tre dimensioni; (D) Stima del volume atriale sinistro

### ***1.7.7. Esami di laboratorio***

È importante eseguire uno screening ematochimico. È fondamentale escludere variazioni rilevanti dei livelli plasmatici degli elettroliti, in modo particolare potassio e magnesio, che possono alterare la funzionalità elettrica delle membrane cellulari e indurre aritmie in assenza di alterazioni strutturali.

Altra possibile causa di aritmie è un'alterazione dell'assetto tiroideo, con particolare importanza dell'iperfunzione.<sup>1</sup>

In pazienti che assumono farmaci con noti effetti pro-aritmici (es. digossina, teofillinici), potrebbe essere utile ricorrere al dosaggio plasmatico dei livelli del farmaco.<sup>36</sup>

### ***1.7.8. Risonanza magnetica nucleare con mezzo di contrasto***

Nonostante la maggior parte dei pazienti possa essere indagata accuratamente con un ECG a 12 derivazioni e un ecocardiogramma, una RMN con mezzo di contrasto può fornire ulteriori informazioni diagnostiche e prognostiche in pazienti in cui c'è il dubbio riguardo alla presenza o assenza di cardiopatia strutturale.<sup>37</sup>

La diagnosi di molte forme di cardiopatie strutturali associate ai BEV deve essere meglio definita dalla RMN; tra queste ricordiamo la cardiomiopatia dilatativa (e la discriminazione con dilatazioni post-ischemiche), la cardiomiopatia ipertrofica, la sarcoidosi, l'amiloidosi e la displasia aritmogena del ventricolo destro.<sup>38-40</sup>

In queste condizioni, la presenza di anomalie della motilità della parete ventricolare oppure di cicatrici miocardiche, identificate grazie alla RMN con Gadolinio, può essere molto utile ai fini diagnostici e prognostici.

In particolare in pazienti con aritmie ventricolari a origine dalle sezioni destre, il sospetto di una displasia aritmogena non risulta trascurabile. Per quanto altri fattori (familiarità, caratteristiche ECG dei BEV, comportamento durante stress, forme ripetitive) siano fondamentali per diagnosi e stratificazione della prognosi, i dati rilevati dalla RMN sono importanti. Per quanto le più recenti osservazioni abbiano mostrato che le alterazioni elettriche delle pareti cardiache anticipino le alterazioni strutturali e ne siano maggiormente specifiche, suggerendo l'esecuzione d'indagini elettroanatomiche, la RMN risulta comunque l'esame più utilizzato in tale cardiopatia.<sup>41-44</sup>

## **1.8. Complicanze e prognosi**

### ***1.8.1. Stratificazione prognostica e rischio di morte cardiaca improvvisa***

La rilevanza clinica delle extrasistoli ventricolari dipende dal contesto clinico in cui insorgono.

BEV in giovani pazienti sani, senza sottostanti patologie strutturali cardiache, non sono in genere associati ad alcun aumento del tasso di mortalità. In questi casi generalmente non si ha alcuna limitazione né sull'aspettativa di vita, né sulla possibilità di svolgere attività fisica. Una terapia antiaritmica non è indicata e i pazienti, se sintomatici, devono essere rassicurati.<sup>7, 8</sup>

BEV in pazienti più anziani, in particolare in quelli con cardiopatia sottostante, sono associati ad un aumento del rischio di eventi cardiaci avversi, in particolare ad aritmie ventricolari sostenute e a morte improvvisa.

Sono stati fatti molti tentativi per evidenziare caratteri ECG distintivi, che potessero aiutare nella stratificazione prognostica dei pazienti con extrasistoli ventricolari.

In questi tentativi rientrano classificazioni relative alla sede d'insorgenza dei BEV (ventricolo destro piuttosto che ventricolo sinistro, efflusso piuttosto che parete libera/setto), alla durata e alla morfologia delle extrasistoli, alla frequenza e alla ripetitività (classificazione di Lown).

Nonostante comunque i tentativi di distinguere in benigni/maligni i BEV in base a caratteristiche intrinseche degli stessi, si è ormai convinti che a trasformare un'extrasistole da benigna a potenzialmente maligna è il substrato in cui essa incide. In altre parole è la presenza o meno di una cardiopatia sottostante, ed il suo grado di severità, che determina il vero valore prognostico dei BEV.

Non mancano comunque in letteratura casi aneddotici di aritmie maligne innescate da BEV a genesi dal tratto di efflusso del ventricolo destro.

In pazienti che hanno avuto infarto del miocardio, il rischio di aritmia ventricolare maligna e morte improvvisa è associato alla complessità e alla frequenza dei BEV.

BEV frequenti e complessi costituiscono un fattore di rischio indipendente e si associano a rischio di morte cardiaca improvvisa da due a cinque volte maggiore.<sup>19</sup>

I BEV con ciclo di accoppiamento breve che cadono sull'onda T del complesso precedente più di cinque o sei battiti per minuto, i BEV in bigeminismo, i complessi polimorfi oppure

le salve di due, tre o più battiti erano un tempo considerati premonitori di fibrillazione ventricolare.

Oggi si è visto che queste caratteristiche non risultano essere un indice prognostico di particolare utilità, in quanto non si osservano nel 50% dei pazienti che sviluppano fibrillazione ventricolare e, d'altra parte la fibrillazione ventricolare non si sviluppa nel 50% circa dei pazienti che presentano tali BEV.

La presenza di un numero di extrasistoli ventricolari variabile da 1 a 10 l'ora può identificare pazienti ad alto rischio di sviluppare tachicardia ventricolare o morte cardiaca improvvisa dopo infarto miocardico ma, allo stesso modo, non è specifica.<sup>8</sup>

La grande maggioranza dei pazienti senza cardiopatia strutturale con BEV hanno una prognosi benigna. Un'eccezione potrebbe essere una piccolissima quota di pazienti con BEV che hanno un intervallo di accoppiamento breve (minore di 300 ms) tra il battito prematuro e quelli precedenti. Questo reperto indica una sindrome del QT corto e un aumentato rischio di sviluppo di aritmie maligne. Va però sottolineato che questo succede soltanto in una minima percentuale di pazienti che hanno BEV.<sup>45</sup>

### ***1.8.2. BEV e sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra***

BEV frequenti possono causare una progressiva disfunzione ventricolare sinistra e una dilatazione ventricolare che può tornare alla normalità dopo terapia ablativa transcateretere.

I meccanismi ritenuti alla base di questa disfunzione ventricolare sinistra BEV mediata non sono stati ancora chiaramente definiti con sicurezza, ma sono state proposte molte ipotesi che includono alterazioni nell'omeostasi del calcio e dei canali ionici, aumento del consumo di ossigeno, stimolazione o inibizione cardiaca e periferica da parte del sistema nervoso autonomo, dissincronia ventricolare (contrazioni intraventricolari o interventricolari non coordinate).

I fattori di rischio individuali e il tempo necessario per lo sviluppo di questa disfunzione ventricolare BEV mediata sono scarsamente conosciuti.

La differenziazione tra una disfunzione ventricolare sinistra BEV mediata ed una cardiomiopatia primitiva è difficile se non impossibile all'esame del paziente. Per distinguere queste due condizioni possono essere utili i dati rilevati alla risonanza magnetica cardiaca che possono mostrare pattern di entità e distribuzione della fibrosi intramiocardica diversi. In particolare scarsa fibrosi e minime aree cicatriziali in sede



corrispondente alla supposta origine dei BEV depongono più frequentemente per “un’aritmomiopatia”.

Ovviamente il criterio diagnostico inoppugnabile è rappresentato dalla reversibilità della disfunzione ventricolare sinistra dopo la soppressione dei BEV.

Un valore di BEV >26%/giorno (percentuale del numero dei BEV che il paziente presenta, in rapporto al numero totale di battiti nell’arco delle 24 ore rilevato all’Holter) e BEV seguiti da onde P retrograde, sono stati individuati in un lavoro essere associati a disfunzione ventricolare sinistra BEV mediata, per la quale l’ablazione transcateretere risulta essere un trattamento efficace.<sup>5</sup>

BEV e cardiomiopatia spesso coesistono. Il dilemma da risolvere è quindi quale tra le due patologie si è verificata per prima e ha dato origine all’altra.

Risolvere questo punto critico è d’importanza fondamentale in quanto come già detto in precedenza una terapia ablativa transcateretere per BEV frequenti può far regredire completamente la cardiomiopatia e normalizzare la disfunzione ventricolare sinistra.

In che modo il clinico può stabilire se i BEV sono responsabili della cardiomiopatia (e quindi sussiste la possibilità di far regredire e curare la cardiomiopatia) o se i BEV sono semplicemente una sequela di una cardiomiopatia primitiva?

Uno studio di Bushan e Asirvatham del 2009 ci indica alcune regole utili per differenziare le due condizioni nella comune pratica clinica.<sup>46</sup>

Le caratteristiche da tenere in considerazione per le cardiomiopatie indotte da BEV sono:

- 1) Pazienti giovani e in salute, senza cardiopatie strutturali sottostanti.
- 2) Assenza di conosciuta coronaropatia.
- 3) BEV frequenti (> 10.000 o spesso > 20.000 BEV/24 h).
- 4) Una o due morfologie principali, le quali suggeriscono che solo una o due regioni localizzate di miocardio anomalo sono responsabili dei BEV.
- 5) Morfologia QRS dei BEV tipica del tratto di efflusso ventricolare destro, tratto di efflusso ventricolare sinistro o fascicolari.
- 6) Spessore del miocardio preservato e assenza di cicatrici all’ecocardiografia e/o RMN.

Le caratteristiche da osservare invece per i BEV causati da cardiomiopatia primitiva sono:

- 1) Pazienti anziani con conosciuta patologia cardiovascolare (ipertensione, cardiopatia ischemica, displasia ventricolare, storia familiare di cardiomiopatia) con diminuzione della frazione di eiezione.
- 2) < 5.000 BEV/24 h.

- 3) BEV a morfologie multiple e distinte (origine da un'area patologica miocardica estesa).
- 4) Morfologia QRS aspecifica,

Quando nonostante ciò continua a persistere una difficoltà o un dubbio nel riconoscere e differenziare le due condizioni si passa a considerare altri aspetti.

In primo luogo si può valutare la possibile responsività ad una terapia antiaritmica temporanea a base di amiodarone. Questo farmaco antiaritmico viene scelto a tale scopo in quanto i dati in letteratura riportano la miglior possibilità di successo utilizzando tale farmaco, mentre i frequenti e gli importanti effetti collaterali risultano in questo caso meno rilevanti data la prevista limitata durata della terapia.

Se i BEV sono la causa della cardiomiopatia, in seguito alla soppressione di questi per merito dell'amiodarone, si verificherà un miglioramento della funzione cardiaca. In tal caso le opzioni terapeutiche (farmaci o ablazione) saranno rivalutate.

Nel caso invece che la cardiomiopatia primitiva sia la causa dei BEV, nonostante la soppressione delle extrasistoli post-amiodarone, non si verificherà alcun miglioramento della funzione cardiaca.

Altrettanto importante per la differenziazione tra le due condizioni è ovviamente la risposta all'ablazione transcatetere a radiofrequenza.

Come già esposto se i BEV sono responsabili della cardiomiopatia si osserverà una tendenza alla normalizzazione della funzione ventricolare, mentre se è la cardiomiopatia primitiva la causa dei BEV, l'ablazione non indurrà una significativa variazione dei parametri.<sup>46</sup>

### ***1.8.3. Cardiomiopatia indotta dai BEV e ablazione transcatetere***

Era noto da molto tempo che esisteva un'associazione tra BEV frequenti e disfunzione ventricolare sinistra.<sup>47 48</sup>

Ad ogni modo una relazione causale tra BEV frequenti e riduzione della frazione di eiezione è stata suggerita solo più recentemente nel 1998 quando Duffee et al. hanno dimostrato un aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra in associazione alla sospensione dei BEV dopo terapia farmacologica antiaritmica.<sup>49</sup>

Un gruppo di esperti selezionati dall'European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Rhythm Society (HRS), e dall'Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) nel 2014 ha prodotto un documento di consensus riguardo alla cardiomiopatia indotta da BEV.<sup>30</sup>

Il documento riporta i numerosi studi che hanno dimostrato un'associazione tra BEV ad elevata incidenza e cardiomiopatia potenzialmente reversibile, la quale è risolta in pazienti selezionati dopo ablazione transcateretere.<sup>5, 50-52</sup>

Il consensus indica che burdens di EV superiori al 15-25% dei battiti cardiaci totali sono associati ad una riduzione della frazione di eiezione, ma che ciò non è da escludere, anche se il valore è minore del 10%.

In ogni caso, dal momento che i BEV possono essere il risultato di una cardiomiopatia sottostante, è spesso difficile capire quale sia quale delle due manifestazioni abbia dato origine all'altra.<sup>51</sup>

È importante tener presente che la grande maggioranza dei pazienti con BEV ad elevata incidenza non svilupperanno cardiomiopatia, ma con i dati che abbiamo oggi a disposizione non è possibile stabilire con precisione i fattori predittivi di rischio.

Ad esempio un recente studio longitudinale che ha seguito 239 pazienti con BEV ad elevata incidenza (superiori a 1000 al giorno) e senza cardiopatia strutturale sottostante (ecocardiogramma e risonanza magnetica) per 5.6 anni non ha mostrato eventi cardiaci avversi e peggioramento della frazione di eiezione.<sup>53</sup>

Yokokawa *et al.* nel 2012 hanno valutato i possibili fattori predittivi più importanti coinvolti in questa cardiomiopatia indotta dai BEV. È stato preso in considerazione un campione di 241 pazienti con BEV frequenti trattati con ablazione transcateretere. Lo scopo di questo studio è stato quello di correlare i sintomi e la durata dei sintomi con la presenza di cardiomiopatia in pazienti con BEV frequenti. I risultati del lavoro sono stati i seguenti:

- in pazienti sintomatici, il riscontro palpitazioni di lunga durata è correlato ad un aumento del rischio di sviluppo di cardiomiopatia. Il fattore predittivo in questi casi è la durata delle palpitazioni riferita dal paziente.
- in pazienti asintomatici, che non riferiscono palpitazioni, il fattore predittivo più importante per cardiomiopatia è l'elevato burden di BEV al monitoraggio ECG delle 24 ore sec. Holter.<sup>54</sup>

Anche Baman nel 2010 aveva dimostrato in uno studio retrospettivo che un elevato burden aritmico (superiore al 24% in 24 ore) è un fattore predittivo indipendente di cardiomiopatia indotta dai BEV (sensibilità 79%; specificità 78%).<sup>55</sup>

La correlazione tra burden aritmico e disfunzione ventricolare sinistra è stata dimostrata anche in molti altri studi pubblicati dal 2008 al 2013, come esposto nella tabella 1.8.3.1 <sup>5, 22,</sup>

55-60

|  | <b>N<br/>pz</b> | <b>Pz con<br/>disfunzi<br/>one VS</b> | <b>Burden<br/>aritmico<br/>pz con<br/>disf.VS<br/>(BEV %)</b> | <b>Burden<br/>aritmico pz<br/>con<br/>normale<br/>funzione VS<br/>(BEV %)</b> | <b>p</b> | <b>Burden<br/>PVC<br/>(BEV%)<br/>predittivo</b> |
|--|-----------------|---------------------------------------|---|---|----------|---|
| <b>Ban<br/>Europace<br/>2013</b>             | 127             | 28 (22%)                              | 31±11   | 22±10   | 0.001    | 26%   |
| <b>Deyell HR<br/>2012</b>                    | 90              | 24 (27%)                              | 32±12   | 27±12   | 0.077    | -   |
| <b>Del<br/>Carpio<br/>Munoz<br/>JCE 2011</b> | 70              | 17 (24%)                              | 29±15   | 17±14   | 0.004    | 10% RV;<br>20% LV                               |
| <b>Olgun HR<br/>2011</b>                     | 51              | 21 (41%)                              | 30±11   | 14±15   | 0.0001   | -   |
| <b>Hasdemir<br/>JCE 2011</b>                 | 249             | 17 (7%)                               | 29±9  | 8±7   | 0.001    | 16%   |
| <b>Baman<br/>HR 2010</b>                     | 174             | 57 (33%)                              | 33±14   | 13±12   | 0.0001   | 24%   |
| <b>Kanei Ann<br/>Noninv E<br/>2008</b>       | 108             | 21 (19%)                              | 13±11   | 7±9   | 0.004    | -   |
| <b>Yokokawa<br/>HR 2012</b>                  | 294             | 113 (38%)                             | 27±12   | 14±12   | 0.0001   | 22±13<br>(QRS>=150ms)<br>28±12<br>(QRS<150ms)   |

**Tabella 1.8.3.1:** Correlazione tra burden aritmico e disfunzione ventricolare sinistra

Yokokawa *et al.* in un altro studio del 2012 hanno dimostrato che in pazienti con BEV ad alta frequenza, la durata del complesso QRS dei BEV correla al rischio di sviluppo di cardiomiopatia secondaria ad extrasistolia, indipendentemente dal burden dei battiti ectopici.

Maggiore è la durata del QRS, maggiore è il grado di dissincronia ventricolare sinistra, considerato fattore predisponente allo sviluppo di cardiomiopatia.<sup>61</sup>

Peraltro tali dati sembrano contrastare con altre osservazioni in cui compromissione della funzione può essere indotta da battiti ectopici con QRS di durata non particolarmente elevata.

L'unico sito di origine associato indipendentemente al rischio di cardiomiopatia indotta da extrasistolia è quello epicardico.

La ragione di questo non è molto chiara, ma la spiegazione ipotizzata è che BEV di origine epicardica hanno una durata del complesso QRS maggiore rispetto a quelli di origine endocardica.

Questo è correlato ad un grado elevato di dissincronia ventricolare sinistra e di conseguenza allo sviluppo di cardiomiopatia.<sup>61</sup>

Huizar *et al.* in un modello animale con un pacing epicardico in grado di simulare BEV, sono stati in grado di indurre una forma reversibile di cardiomiopatia, simile a quelle indotte dai battiti ectopici negli uomini.

Takemoto *et al.* hanno riportato una differenza significativa nella frazione di eiezione ventricolare sinistra con BEV burden >20% in pazienti con BEV che originano dal tratto di efflusso ventricolare destro, con un aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra dopo l'ablazione dei BEV.<sup>22</sup>

In questo studio un sottogruppo di pazienti con BEV frequenti (>20%) hanno dimostrato un aumento significativo delle dimensioni interne del ventricolo sinistro a fine diastole, una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, un aumentato rigurgito della valvola mitralica e un peggioramento della classe funzionale NYHA.

L'ablazione di queste aritmie è stata seguita da una normalizzazione di queste alterazioni, senza il verificarsi di eventi avversi.

Questo studio dimostra che i BEV del tratto di efflusso ventricolare destro possono essere la causa di disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca.

L'ablazione transcateretere può quindi essere considerata il trattamento di prima scelta per questi pazienti.<sup>62, 63</sup>

Yarlagadda *et al.* hanno dimostrato che BEV frequenti a origine dal tratto di efflusso ventricolare destro possono causare una forma di cardiomiopatia reversibile.

I risultati di questo studio confermano, in popolazioni più estese di pazienti, che BEV frequenti possono essere associati a ingrandimento del ventricolo sinistro e disfunzione sistolica e che la frazione di eiezione ventricolare sinistra si normalizzi dopo un'ablazione di BEV transcateretere portata a termine con successo.<sup>50</sup>

Anche Sekiguchi *et al.* hanno dimostrato in uno studio che l'ablazione transcateretere risulta essere la procedura più appropriata nella corretta gestione di pazienti con BEV sintomatici, farmaco-resistenti e monomorfi.<sup>64</sup>

Bogun *et al.* nel loro studio prendono in considerazione pazienti con BEV frequenti sintomatici e apparentemente idiopatici. In questi pazienti è stata riscontrata comunemente una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra inversamente proporzionale alla frequenza dei BEV, mentre le dimensioni del ventricolo sinistro sono risultate essere direttamente correlate con la frequenza dei BEV.

La frazione di eiezione di questi pazienti si è normalizzata o è migliorata a distanza di 6 mesi in tutti quei pazienti che erano stati sottoposti ad ablazione di EV.

Al contrario, un gruppo di controllo comparabile di pazienti con BEV frequenti non è stato sottoposto ad ablazione. In questo gruppo, a distanza di 19 mesi di follow-up, non si è assistito a nessun miglioramento della frazione di eiezione ventricolare.<sup>51</sup>

In Italia, Enrico Rita *et al.* nel proprio studio presso l'Università Politecnica delle Marche hanno dimostrato che in cardiomiopatie indotte da extrasistolia ventricolare frequente dal tratto di efflusso del ventricolo destro si è arrivati ad un recupero della funzione sistolica dopo ablazione transcateretere.

I pazienti selezionati non presentavano cardiopatia strutturale nota. Dopo individuazione ed efficace ablazione del focus extrasistolico si è osservato un miglioramento della sintomatologia e il recupero della funzione contrattile del ventricolo sinistro, a conferma dell'ipotesi diagnostica di una cardiomiopatia indotta dalla frequente extrasistolia del tratto di efflusso ventricolare destro.<sup>65</sup>

|   | <b>N pz</b>                              | <b>Popolazione</b>  | <b>Target procedurale</b>  | <b>Succ-<br/>-esso</b>                          | <b>Outcome</b>   |
|---|--|---|--|---|--|
| <b>Yarlagadda RK et al;</b> <i>Circulation</i> , 2005 | 27<br>(FE<46 % in 8)                     | Frequenti E.V (medio: 17624/24h) – BBS-inferiore                          | Abolizione EV  | 23/27 (85%)                                     | <i>In 7 pz con disfunzione VS <b>incremento della FE media</b> da 39% a 62%</i>  |
| <b>Sekiguchi Y et al;</b> <i>JCE</i> , 2005           | 47                                       | >10.000 / 24h   | Abolizione o riduzione EV a <1000/24h  | 38/47 (80%)                                     | <b>Riduzione del Diametro TD e TS VS</b>   |
| <b>Takemoto M et al;</b> <i>JACC</i> , 2005           | 40                                       | Burden compreso tra <10% e 20% - BBS-inferiore                            | Abolizione EV  | 37/40 (92%)                                     | <b>Riduzione DTDVS</b> (54+/-1 -> 47+/-1 mm) e <b>miglioramento FE</b> (66+/-2 ->72+/-2%) in pz con Burden>20%                                       |
| <b>Bogun F et al;</b> <i>HR</i> , 2007                | 60<br>(FE< 51% in 22)                    | > 10 EV/ora – Differenti morfologie                                       | Abolizione EV  | 48/60 (80%)                                     | <b>Incremento FE media</b> 34+/- 13 -> 59+/- 7 nei pazienti con disfunzione VS e ATC efficace  |
| <b>Baman TS et al;</b> <i>HR</i> , 2010               | 174 – FE depressa (35+/-9%) in 57        | Burden medio: 20+/-16% - Molteplici morfologie                            | Riduzione dell' 80% del burden aritmico  | 146/174 (83%)                                   | <b>Incremento FE media</b> 35+/- 9 -> 54+/- 10 nei pazienti con disfunzione VS   |
| <b>Wijnmaalen AP et al;</b> <i>HR</i> , 2010          | 49                                       | Burden >5%, normale FE, volumi VS e dimensioni VD – Molteplici morfologie | Abolizione EV  | 34/49 (69%)                                     | <b>Miglioramento della contrattilità</b> (valutata come “radial and longitudinal strain”) di VD e VS   |
| <b>Mountantonakis SE et al,</b> <i>HR</i> , 2011      | 69 pz con disfunzione VS (FE: 35+/-9%)   | Min 5000/24 h Burden 29%+/- 13%   | Abolizione EV (successo) o riduzione dell'80% del burden aritmico (succ. parziale) | Succes-<br>so: 78%<br>Succ<br>parzial<br>e: 15% | <b>Incremento FE media</b> di 14+/- 10% e <b>riduzione diametro TD</b> (-4+/-5mm) dopo riduzione dell'80% del burden aritmico a 11+/- 6 mesi di F.U. |
| <b>Yokokawa M et al,</b> <i>HR</i> , 2013             | 87 pz con disfunzione VS (FE:40 +/- 10%) | Burden medio: 26+/-11%  | Riduzione dell'80% del burden aritmico   | 75/87 (86%)                                     | Incremento FE media 39+/- 10 -> 59+/- 4 dopo ablazione efficace. Incremento tardivo (>4 mesi) nel 32% dei pazienti                                   |

**Tabella 1.8.3.2** : valutazione dell'impatto dell'ablazione di EV nei confronti della FE%

Yokokawa M *et al.* nel 2013 dimostrano con il loro studio che la maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia indotta da BEV frequenti, trattati con ablazione transcatetere, ha un miglioramento o una normalizzazione della frazione di eiezione entro un periodo di 4 mesi dal giorno della procedura.

Inoltre lo studio ha dimostrato che, anche se la funzione cardiaca non si è normalizzata entro 6 mesi dalla procedura, la frazione di eiezione potrebbe sempre continuare a migliorare e eventualmente normalizzarsi in seguito.

In un terzo dei pazienti, il ripristino della normale funzionalità cardiaca può essere ritardata e durare fino a 45 mesi (una media di 12 mesi). L'unico fattore predittivo di ritardo del ripristino della frazione di eiezione dimostrato in questo studio è l'origine epicardica dei BEV.<sup>60</sup>

Lee GK, Klarich KW, Grogan M, *et al.* hanno fatto una valutazione sull'impatto che l'ablazione transcatetere di extrasistoli ha nei confronti dei parametri di funzione ventricolare.<sup>66</sup>

In questa pubblicazione hanno preso in considerazione alcuni studi pubblicati dal 2005 al 2013.<sup>50, 51, 55, 60, 62, 64, 67, 68</sup> (Si veda la tabella 1.8.3.2 per ulteriori dettagli).

Grazie a questi studi hanno concluso che i BEV sono molto frequenti nella popolazione generale e che in assenza di cardiopatia strutturale, hanno tipicamente una buona prognosi. Nonostante ciò si possono manifestare con sintomi mal tollerabili da parte del paziente. Hanno pertanto concluso che i BEV possono essere implicati in una cardiomiopatia con disfunzione ventricolare sinistra, ma si conoscono ancora poco i fattori di rischio e i meccanismi patogenetici. La soppressione dei BEV tramite farmaci antiaritmici o ablazione transcatetere sembra far regredire la disfunzione ventricolare sinistra.

## **1.9. Gestione e trattamento**

### ***1.9.0. Algoritmo diagnostico/terapeutico***

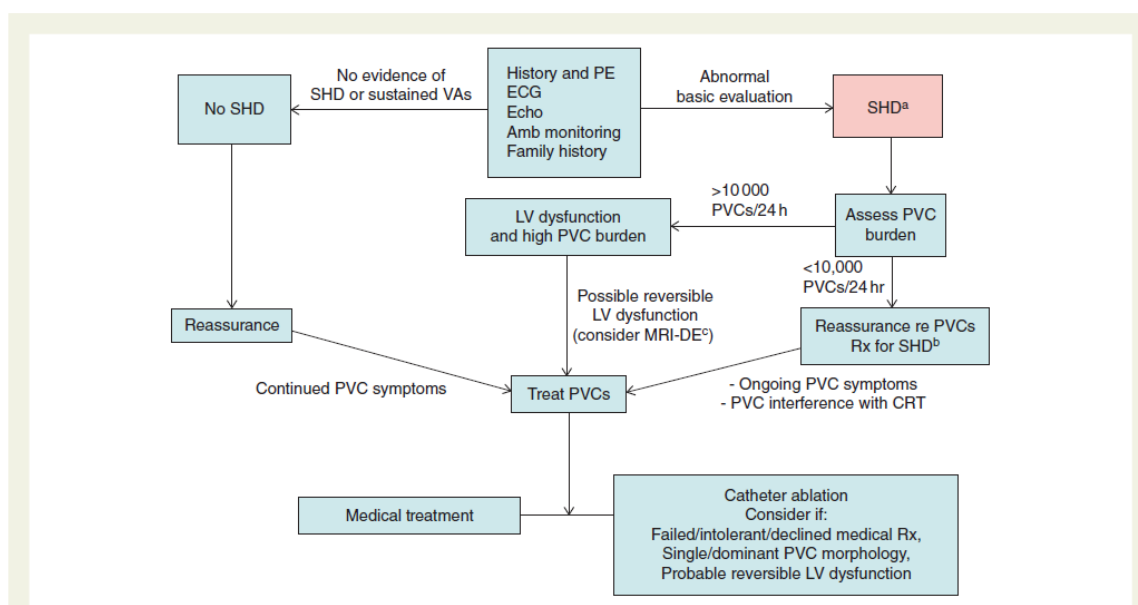
L'argomento di come diagnosticare e trattare i pazienti con extrasistolia ventricolare è stato affrontato da esperti indicati dalla European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Rhythm Society (HRS), e dall'Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) che hanno prodotto un importante documento di consensus che rappresenta la principale linea guida nella pratica clinica attuale.<sup>30</sup>



## EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias

Christian Torp Pedersen (EHRA Chairperson, Denmark), G. Neal Kay (HRS Chairperson, USA), Jonathan Kalman (APHRS Chairperson, Australia), Martin Borggrefe (Germany), Paolo Della-Bella (Italy), Timm Dickfeld (USA), Paul Dorian (Canada), Heikki Huikuri (Finland), Youg-Hoon Kim (Korea), Bradley Knight (USA), Francis Marchlinski (USA), David Ross (Australia), Frédéric Sacher (France), John Sapp (Canada), Kalyanam Shivkumar (USA), Kyoko Soejima (Japan), Hiroshi Tada (Japan), Mark E. Alexander (USA), John K. Friedman (USA), Takumi Yamada (USA), and Paulus Kirchhof (Germany)

Document Reviewers: Gregory Y. H. Lip (UK), Karl Heinz Kuck (Germany), Luis Mont (Spain), David Haines (USA), Jukia Indik (USA), John Dimarco (USA), Derek Exner (Canada), Yoshito Iesaka (Japan), and Irene Savellieva (on behalf of EP-Europace, UK)



**Figura 1.9.0: Management of PVCs.**

*a) See table for definitions of structural heart disease; b) Medical therapy+ICD; c) Absence of high scar burden suggests reversibility.*

*CRT, cardiac resynchronisation therapy; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LV, left ventricular; MRI-DE, magnetic resonance imaging with delayed enhancement; PE, physical examination; PVC, premature ventricular complexes; Rx, therapy; SHD, structural heart disease; VAs, ventricular arrhythmias.*<sup>30</sup>

Le principali osservazioni contenute in tale lavoro sono sostanzialmente contenute nella figura 1.9.0 che indica la flow chart suggerita per diagnosi e terapia.

Si parte da una valutazione clinica iniziale del paziente che include:

- Anamnesi e storia familiare
- Esame obiettivo

- ECG
- Ecocardiogramma
- Monitoraggio ambulatoriale 24 h sec. Holter

L'inquadramento del paziente inizia con un'anamnesi e un esame obiettivo dettagliati e procede poi per gradi, iniziando dagli esami più semplici, non invasivi, non rischiosi ed economici fino ai più complessi, invasivi, soggetti a complicanze e costosi.<sup>8</sup>

Se non c'è evidenza né di cardiopatia strutturale, né di aritmie ventricolari sostenute, l'indicazione è di assicurare il paziente; soltanto se i BEV continuano ad essere persistenti e sintomatici si considera il trattamento.

Se alla valutazione basale iniziale si rileva una cardiopatia strutturale o aritmie ventricolari sostenute deve essere preso in considerazione il burden aritmico:

- < 10.000 BEV / 24 h: si rassicura il paziente; nel caso in cui i sintomi persistano o i BEV interferiscano con un'altra terapia (ad esempio CRT) si procede al trattamento.
- > 10.000 BEV / 24 h: alto burden e disfunzione ventricolare sinistra potenzialmente reversibile. Si procede al trattamento.

Il trattamento dei BEV presenta due opzioni, quella farmacologica oppure quella ablativa.

Le linee guida suggeriscono come prima scelta il tentativo di terapia farmacologica.

È indicato procedere a terapia ablativa in caso di:

- Fallimento della terapia medica.
- Intolleranza alla terapia medica.
- Rifiuto da parte del paziente della terapia medica.
- Presenza di BEV di morfologia singola/dominante.
- Disfunzione ventricolare sinistra potenzialmente reversibile.<sup>30</sup>

### ***1.9.1. Indicazioni al trattamento in pazienti senza cardiopatia strutturale***

In assenza di cardiopatia strutturale la più frequente indicazione al trattamento dei BEV rimane la persistenza di sintomi, nonostante la rassicurazione riguardo alla loro natura benigna da parte del medico.

In più, alcuni pazienti potrebbero beneficiare di trattamento nel caso in cui BEV ad alta incidenza siano ritenuti responsabili del declino progressivo della funzione ventricolare sinistra o di una dilatazione delle camere cardiache rilevate tramite imaging.

Per pazienti con più di 10.000 BEV nelle 24 ore si opta per un follow-up con monitoraggio ECG secondo Holter e ecocardiogramma. Ulteriori indagini vanno eseguite soltanto se i sintomi aumentano.<sup>30</sup>

### ***1.9.2. Indicazioni al trattamento in pazienti con cardiopatia strutturale***

In pazienti con cardiopatia strutturale l'indicazione principale al trattamento è attualmente la sintomaticità.

Abbiamo però visto che l'eliminazione di elevati burden di BEV (maggiori al 10%) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra può essere associata ad un significativo miglioramento della funzione ventricolare sinistra<sup>50, 51</sup>, anche quando sono presenti cicatrici rilevanti.<sup>52, 68</sup>

Quindi in tali condizioni l'indicazione al trattamento deve essere considerata valutando caso per caso.

L'ablazione transcateretere può essere inoltre di aiuto quando BEV ad elevata incidenza interferiscono con la terapia di risincronizzazione cardiaca.<sup>69</sup>

### ***1.9.3. Terapia medica***

In pazienti senza cardiopatia strutturale e con sintomi lievi, il primo passo nella gestione è l'educazione riguardo alla benignità dell'aritmia e la rassicurazione da parte del medico. Non esistono studi randomizzati su larga scala per quanto riguarda la terapia farmacologica dei BEV in assenza di cardiopatia strutturale. Quando invece si debba intraprendere la terapia è necessario ricorrere a farmaci antiaritmici. Dal momento che questi ultimi inducono spesso depressione della funzione contrattile, la loro scelta e il loro dosaggio sono delicati in pazienti con diminuzione della frazione di eiezione.

Nella maggior parte dei pazienti i BEV non hanno bisogno di essere trattati.

L'ottenimento di un puro effetto cosmetico sull'ECG Holter, teso a sterminare le extrasistoli, magari asintomatiche, può non essere né appropriato, né auspicabile.

La terapia dei BEV ha come obiettivo il miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita; al tempo stesso si deve cercare di evitare gli effetti indesiderati prodotti dai farmaci somministrati.

In assenza di cardiopatia organica la prima scelta di trattamento consiste nella rassicurazione del paziente e nella rimozione di fattori nocivi esogeni (stress, fumo, alcool, sostanze d'abuso, tè, caffè, altre bevande eccitanti, sedentarietà).

Se sono presenti problematiche extracardiache (malattia da reflusso gastrointestinale, alterazioni ormonali, distiroidismi, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico ecc.) queste vanno corrette prima di passare a terapie antiaritmiche specifiche.

Può essere consigliata in prima battuta lo svolgimento di una regolare attività fisica quotidiana e la somministrazione di ansiolitici in caso di stress.

Il trattamento dei BEV in pazienti con cuore sano va limitata soltanto ai casi molto sintomatici e invalidanti, sia dal punto di vista fisico che psichico.

In pazienti in cui non si riescono a gestire i sintomi si può optare per i beta-bloccanti o i calcio antagonisti non diidropiridinici, anche se l'efficacia di questi farmaci è alquanto limitata con soltanto il 10-15% dei pazienti che ottengono una soppressione del burden dei BEV superiore al 90%,<sup>70</sup> una quota assimilabile ai pazienti trattati con placebo.<sup>71</sup>

Va inoltre precisato che i dati a favore dell'uso dei calcio antagonisti sono inferiori rispetto a quelli che riguardano i beta-bloccanti e che questi farmaci possono essi stessi produrre sintomi significativi dovuti ai loro effetti collaterali. I farmaci antiaritmici attivi sulla membrana (quelli delle classi I e III) sembrano essere più efficaci nella soppressione dei BEV, ma il rapporto rischio/beneficio non è stato ancora valutato accuratamente in pazienti senza cardiopatia strutturale. Nonostante ciò, questi farmaci sono molto efficaci nel migliorare i sintomi in pazienti con sintomatologia molto spiccata. Questi antiaritmici (forse con l'eccezione dell'amiodarone) possono aumentare il rischio di mortalità in pazienti con cardiopatia strutturale significativa, quindi vanno utilizzati sempre con molta attenzione per la soppressione dei BEV.<sup>70, 72</sup>

Una volta che si debba ricorrere alla terapia antiaritmica, prima scelta sono i beta bloccanti. Come seconda scelta si può ricorrere ai farmaci di classi I (meglio mexiletina) o di classe III.

In caso invece di presenza di cardiopatia organica (ischemica, dilatativa, ipertrofica, valvolare, ipertensiva) la terapia iniziale è ovviamente indirizzata alla patologia di base.

In particolare quando sia presente una compromissione della funzione è opportuno che venga inizialmente istituita la terapia dello scompenso.

Sarà quindi importante il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-I, sartani), antialdosteronici, beta-bloccanti, che hanno dimostrato un'importanza fondamentale nella riduzione della mortalità totale, e nel caso dei beta-bloccanti anche della morte improvvisa.<sup>1</sup>

L'obiettivo primario del trattamento in questo caso sarà quello di ridurre il rischio di progressione verso lo scompenso conclamato e quello di morte aritmica. Ai fini prognostici, infatti, ha maggiore significato modificare il substrato che permette il mantenimento di una tachicardia ventricolare maligna (ipertrofia, fibrosi) ed i fattori favorenti (ipertono simpatico), piuttosto che puntare a eliminare i possibili elementi di innesco (BEV).

D'altra parte se viene dimostrato che i BEV monomorfi ad elevata incidenza sono sempre i trigger di innesco di aritmie ventricolari sostenute, la loro soppressione può prevenire l'insorgenza di queste ultime. Altra indicazione a trattare i BEV è rappresentata dal possibile impatto di burden elevati sulla funzione, indipendentemente dalla patologia di base.

In caso di infarto acuto del miocardio i BEV non richiedono alcun trattamento, a meno che non contribuiscano in modo diretto alla compromissione emodinamica (caso molto raro). Il farmaco di prima scelta in questi casi è la lidocaina endovenosa.

La somministrazione di solfato di magnesio è efficace come agente antiaritmico in quanto diminuisce la frequenza dei BEV, in modo particolare quelli causati da ischemia acuta.<sup>8, 73</sup>

I farmaci di prima scelta sono sempre i beta-bloccanti e, in seconda battuta, i farmaci di classe III (sotalolo e amiodarone).

L'amiodarone è indiscutibilmente il farmaco più efficace, ma dati i suoi effetti collaterali, dovrebbe essere riservato ai pazienti altamente sintomatici e affetti da cardiopatia strutturale.

Nei pazienti ospedalizzati la lidocaina endovena costituisce generalmente la terapia di elezione per sopprimere i BEV, ma è indicata raramente.

Nel caso in cui quest'ultima non risulti efficace, può essere utile la somministrazione endovena di procainamide.

Infine la frequenza cardiaca di base ha la possibilità di interferire significativamente sulla presenza e sul numero dei BEV. Sia le frequenze cardiache rapide sia quelle lente possono favorire l'insorgenza di BEV.

Quando sono associati a tachicardia sinusale, il rallentamento della frequenza cardiaca può eliminare i BEV.

Più frequentemente però la bradicardia rende possibile l'incremento del numero dei battiti ectopici, in particolare quando siano generati da un meccanismo di automaticità anomala o triggerata. Questo fenomeno deve essere considerato al momento della scelta della terapia antiaritmica in quanto la maggior parte di tali farmaci induce una riduzione della frequenza che potrebbe in parte compensare l'effetto favorevole sull'insorgenza delle aritmie.

Nel caso in cui la frequenza cardiaca sia rallentata, i BEV possono essere soppressi attraverso l'aumento della frequenza basale con atropina o isoproterenolo o mediante cardiostimolazione.

#### ***1.9.4. Ablazione transcatetere***

##### ***1.9.4.1. Indicazioni all'ablazione cardiaca***

L'ablazione non è normalmente la prima opzione terapeutica.

I pazienti candidabili o meno all'ablazione e le indicazioni alla procedura si differenziano in base alla presenza o meno di cardiopatia strutturale.

In pazienti senza cardiopatie strutturali le indicazioni sono:

- 1) Tachicardia ventricolare monomorfa sintomatica.
- 2) Tachicardia farmaco-resistente.
- 3) Intolleranza ai farmaci: gravi reazioni avverse o gravi interferenze con la qualità di vita.
- 4) Il paziente non desidera una terapia medica a lungo termine.

In pazienti con cardiopatie strutturali l'ablazione è indicata in caso di:

- 1) Tachicardia ventricolare da rientro nelle branche.
- 2) Tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta.
- 3) Portatori di ICD, sottoposti a shock multipli non gestibili con una riprogrammazione o una concomitante terapia farmacologica.<sup>74</sup>

Prima di eseguire l'ablazione il medico dovrà avere un colloquio con il paziente in cui verranno valutati i rischi e i benefici inerenti all'eventuale procedura.

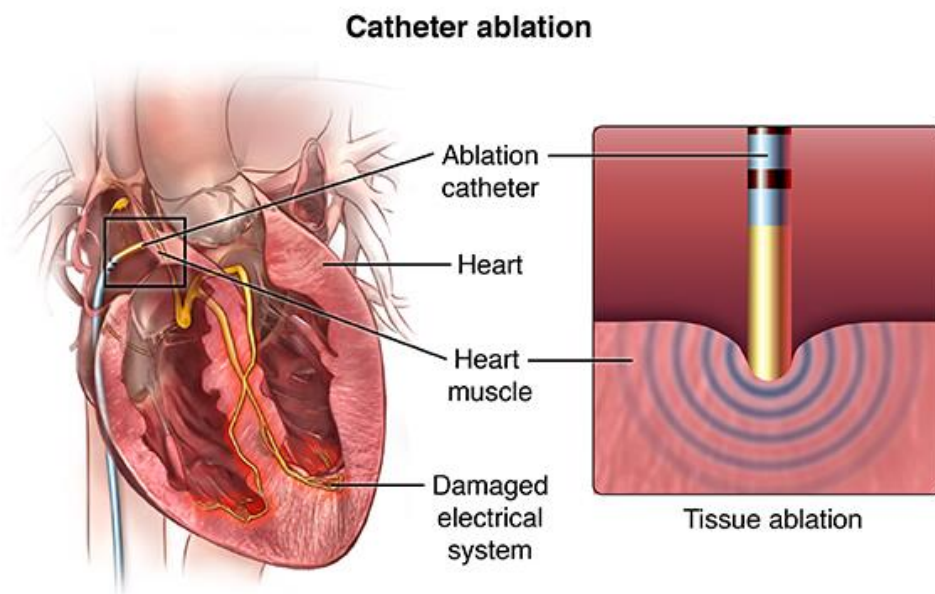
Studi randomizzati riguardo alla soppressione di BEV dopo ablazione transcatteretere non sono ancora stati fatti. Nonostante ciò, numerosi studi in letteratura dimostrano un'elevata efficacia dell'ablazione transcatteretere nell'eliminazione di BEV in una percentuale che va dal 74 al 100% dei pazienti trattati.<sup>67, 75-87</sup>

Va ricordato che questi studi hanno tipicamente incluso pazienti fortemente sintomatici con BEV ad alta incidenza. Inoltre il successo della procedura può dipendere dalla sede di origine dell'ablazione. Una minore efficacia della procedura è stata riportata in foci di BEV che originano dall'epicardio o presso il sistema venoso coronarico.<sup>78, 88</sup>

L'eliminazione dei BEV è l'obiettivo dell'ablazione, ma si può ottenere un successo parziale con un miglioramento significativo della funzione ventricolare sinistra.

L'efficacia dell'ablazione transcatteretere può risultare ridotta in pazienti con morfologie multiple di BEV o in quelli in cui la morfologia non può essere indotta al momento della procedura. Le complicanze dell'ablazione sono generalmente molto basse (1%).

L'ablazione è indicata in pazienti fortemente selezionati che hanno una persistenza dei sintomi nonostante il trattamento conservativo o in quelli che hanno BEV ad alta incidenza associati a declino della funzionalità ventricolare sinistra.<sup>30</sup>



**Figura 1.9.4.1:** Ablazione transcatteretere

L'elettrofisiologia cardiaca, pur essendo una scienza relativamente giovane, è in continua evoluzione poiché ha subito un notevole impulso grazie a nuove tecnologie sempre più sofisticate, che garantiscono un continuo e crescente successo delle procedure ablativie, la riduzione dei tempi procedurali, di esposizione fluoroscopica e, non da ultimo, una minore incidenza di complicanze peri e post-procedurali.

L'ablazione transcatetere è una procedura relativamente non invasiva che viene praticata in ospedale. È necessario sospendere eventuali farmaci antiaritmici cinque emivite prima della procedura.

L'ablazione di BEV comporta uno stress psico-fisico importante per il paziente che oltre a ciò necessita di rimanere immobile per alcune ore sul tavolo operatorio. Inoltre, varie fasi della procedura possono comportare stimoli dolorifici intensi o reazioni vaso-vagali.

Questo si verifica soprattutto in concomitanza alle erogazioni di radiofrequenze.

Per questo motivo è necessario indurre uno stato di sedazione più o meno profonda a seconda delle condizioni cliniche o della volontà espressa del paziente e della disponibilità di assistenza anestesiológica. In determinati casi si preferisce eseguire la procedura in anestesia generale con ausilio di intubazione oro-tracheale. Questo soprattutto in pazienti obesi affetti da sindrome delle apnee ostruttive notturne o pazienti con cardiopatia severa ad elevato rischio di sviluppare edema polmonare.

L'anestesia generale può anche essere impiegata elettivamente in pazienti sani per migliorare la tolleranza alla procedura.

L'anestesia o l'analgesia deve essere somministrata da personale addestrato e con esperienza, monitorando la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, con metodiche invasive o non invasive, e la saturazione d'ossigeno.

Un'ulteriore opzione possibile è la sedazione profonda indolore, senza la necessità di intubazione endotracheale ed anestesia generale.<sup>89</sup>

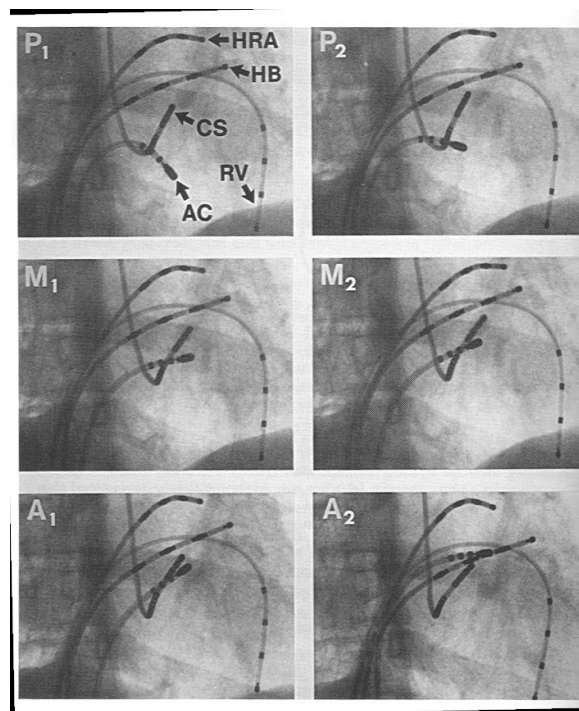
#### ***1.9.4.2. Accesso femorale, inserimento dell'elettrocattetere e fluoroscopia***

Appena l'anestetico inizia a fare effetto, l'elettrofisiologo punge con tecnica di Seldinger un accesso vascolare (usualmente la vena femorale) e, una volta creata questa breccia tra il sistema circolatorio e l'ambiente esterno, viene inserito nel vaso un dispositivo chiamato introduttore attraverso il quale gli elettrocatteteri vengono introdotti all'interno dei vasi.



Gli elettrocateri sono conduttori lunghi e flessibili che vengono guidati all'interno del cuore, posizionati nelle sedi ritenute opportune, e permettono di registrare l'attività elettrica, stimolare il tessuto cardiaco e da ultimo, qualora siano connessi ad una fonte di energia, di distruggere tessuto miocardico (ablare o ablazione).

Il percorso dal punto di ingresso al miocardio viene visualizzato mediante un apparecchio fluoroscopico, uno strumento a raggi X che mostra continuamente e in diretta le immagini dei cateteri nei vasi e la loro movimentazione all'interno del sistema cardiocircolatorio. La visualizzazione può essere facilitata grazie all'introduzione di un mezzo di contrasto.<sup>90, 91</sup>



**Figura 1.9.4.3:** Fluoroscopia e cateteri intracavitari

#### ***1.9.4.3. Eventuale puntura transettale nelle aritmie che originano nelle sezioni sinistre***

Il ventricolo sinistro può essere raggiunto facendo percorrere all'elettrocatero l'aorta in senso retrogrado. L'unica difficoltà consiste nel consentire al catetere di oltrepassare la valvola aortica in senso contrario al flusso senza indurre danni alle cuspidi. Qualora il bersaglio dell'ablazione si trovi a livello delle cuspidi aortiche quest'approccio è l'unica opzione percorribile. Quando invece la zona di interesse sia localizzata nel ventricolo sinistro, la manovrabilità del catetere con l'approccio transaortico non risulta ottimale. Parte di queste difficoltà possono essere superate accedendo al ventricolo sinistro con un approccio transettale, raggiungendo prima l'atrio sinistro dall'atrio destro e quindi il

ventricolo attraversando la valvola mitralica. La cosiddetta "puntura transettale" consiste nel bucare il setto di divisione tra i due atrii all'altezza della fossa ovale. Per fare la puntura transettale si utilizza un lungo introduttore, inserito con la stessa metodica descritta precedentemente, all'interno del quale viene fatto scorrere un lungo ago. Una volta individuata la fossa ovale, si procede alla puntura del setto (puntura transettale) avanzando l'ago all'interno del tessuto della fossa. Una volta creata tale comunicazione l'introduttore viene portato all'interno dell'atrio sinistro permettendo all'elettrocattetero introdotto all'interno dello stesso di essere posizionato all'interno delle sezioni sinistre.

Al fine di facilitare la manovra del catetere esistono introduttori transettali la cui estremità può essere curvata a piacimento per mezzo di un sistema di controllo remoto.

Trovandosi all'interno del circolo arterioso, per evitare la formazione di eventuali coaguli che potrebbero andare nel circolo sistemico e raggiungere e occludere arterie di organi vitali viene somministrata dell'eparina per rendere il sangue più fluido. Il dosaggio viene calcolato in base al tempo di ACT (Activated Clotting Time, che indica la capacità del sangue di coagulare) e al peso del paziente.

E' importante ottenere un'anticoagulazione ottimale con l'impiego di eparina durante le procedure di ablazione di BEV ad origine sinistra, prima o subito dopo la puntura transettale, con successivi aggiustamenti ogni 10-15 minuti mirati a mantenere un ACT stabile fra i 300 ed i 400 s. La somministrazione precoce di eparina può infatti ridurre il rischio di formazione di trombi sia sull'introduttore transettale sia sugli elettrodi del catetere, pressoché subito dopo il superamento del setto interatriale. In caso di necessità (complicanze, sanguinamento) l'effetto dell'eparina può essere contrastato con l'impiego di protamina.<sup>92-94</sup>

#### ***1.9.4.4. Studio elettrofisiologico (SEF)***

Una volta arrivato al cuore, gli elettrodi sulla punta del catetere raccolgono i dati e viene effettuata una serie di misurazioni elettriche. Durante questa mappatura elettronica l'elettrofisiologo specialista può sedare il paziente e indurre volontariamente tramite stimolazioni artificiali del cuore l'innescò dell'aritmia in questione. In questo modo si localizza l'esatta sede di origine dell'aritmia ricercata.<sup>90, 95</sup>

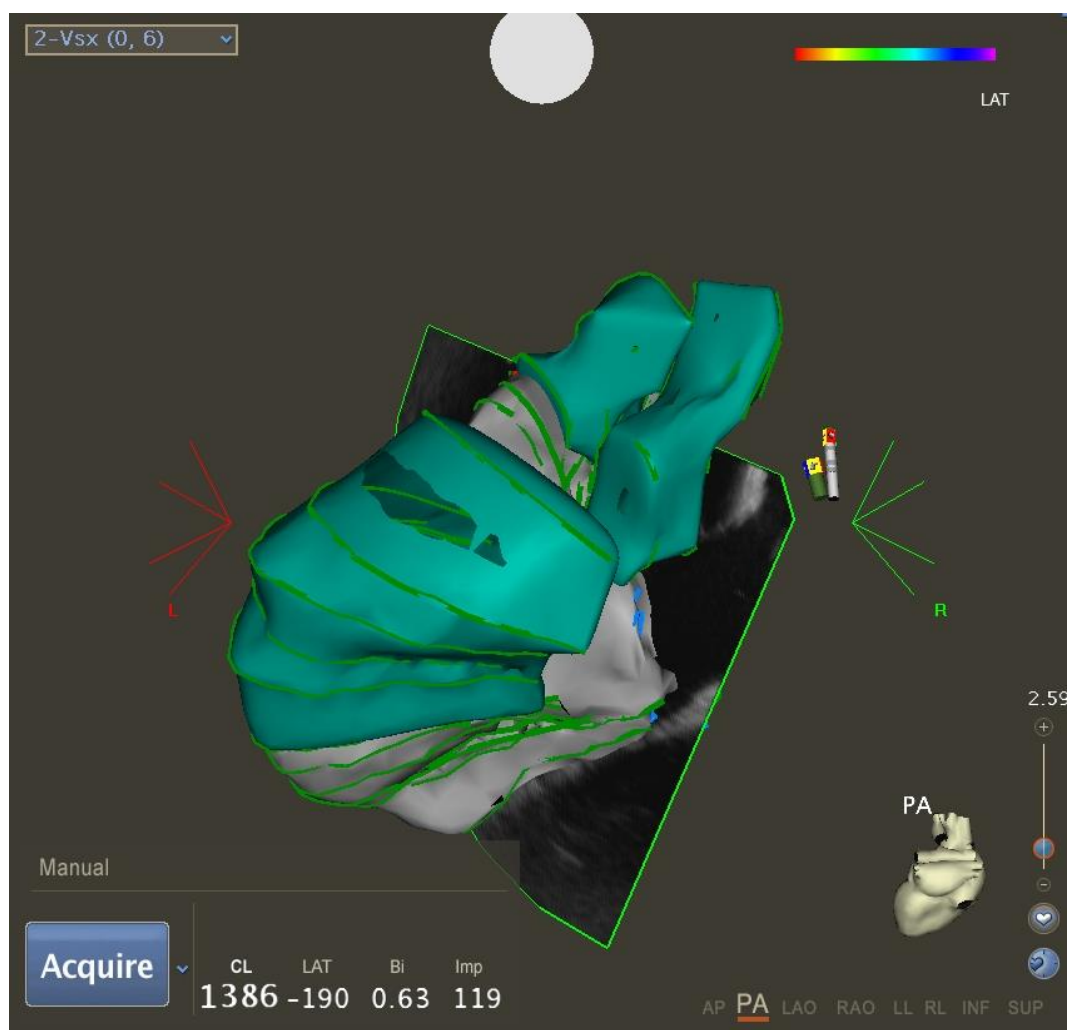
Qualora in base ai risultati dello studio elettrofisiologico si confermi la possibilità di trattare l'aritmia mediante l'ablazione questa viene eseguita immediatamente, nell'ambito della stessa procedura.<sup>94</sup>

#### ***1.9.4.5. Sistemi di mappaggio elettroanatomico***

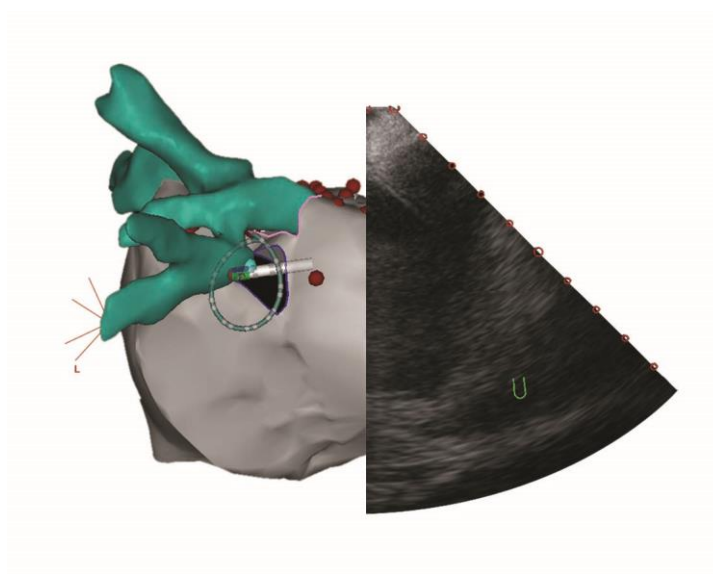
Già da diversi anni l'elettrofisiologia convenzionale, basata sulla fluoroscopia per la localizzazione dei cateteri e sull'interpretazione dei segnali endocavitari registrati sui classici poligrafi, è coadiuvata dai sistemi di mappaggio elettroanatomico non fluoroscopici. Tali sistemi permettono la ricostruzione elettroanatomica delle camere cardiache grazie alla visualizzazione dei cateteri ed alla registrazione dei segnali elettrici endocavitari, potendo così ricostruire l'anatomia delle camere cardiache e l'attività elettrica per ottenere mappe che combinino geometria, substrato e attivazione elettrica. Queste metodiche hanno contribuito a una migliore conoscenza dei meccanismi elettrofisiologici alla base di alcune aritmie oltre alla riduzione dei tempi di fluoroscopia delle procedure.

L'aspetto più innovativo riguarda la continua evoluzione dei sistemi di mappaggio e dei cateteri ablatori. Un'importante novità è rappresentata dal sistema di mappaggio tridimensionale Carto3® (Biosense Webster, Diamond Bar, Inc) che consente una veloce ricostruzione elettroanatomica della camera cardiaca con acquisizione contemporanea di mappa anatomica e di attivazione non più basata sull'acquisizione punto-punto.

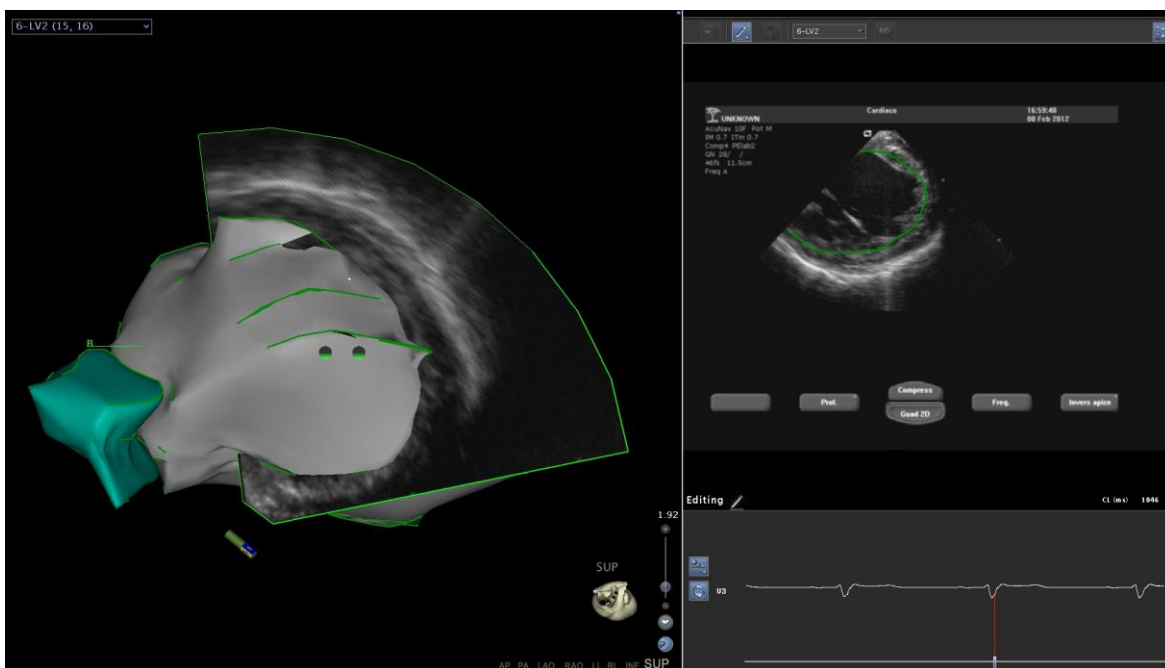
La ricostruzione elettroanatomica delle camere cardiache ottenute utilizzando queste nuove tecnologie è sovrapponibile, come sembrano dimostrare recenti studi, a quella ottenuta con l'integrazione delle immagini radiologiche pre-acquisite. È facile intuirne i vantaggi per il paziente che non dovrà più essere esposto a radiazioni e per la riduzione del costo della procedura. Uno dei limiti di questa metodica risiede nel fatto che le immagini TC o RMN generalmente sono acquisite prima (spesso giorni o settimane) rispetto al momento della procedura di elettrofisiologia. Ne consegue che non sempre vi è piena corrispondenza con i volumi e lo "shape" della camera analizzata. Tale limite è stato superato con l'introduzione del sistema di mappaggio elettroanatomico guidato da immagini di ecocardiografia intracardiaca. Il sistema CartoSound® (Biosense Webster, Diamond Bar, Inc), basato sull'utilizzo di una sonda intracardiaca-fascio eco 2D visibile sul sistema Carto, offre la possibilità di eseguire una mappa elettroanatomica acquisendo immagini di ecografia intracardiaca real-time.<sup>96</sup>



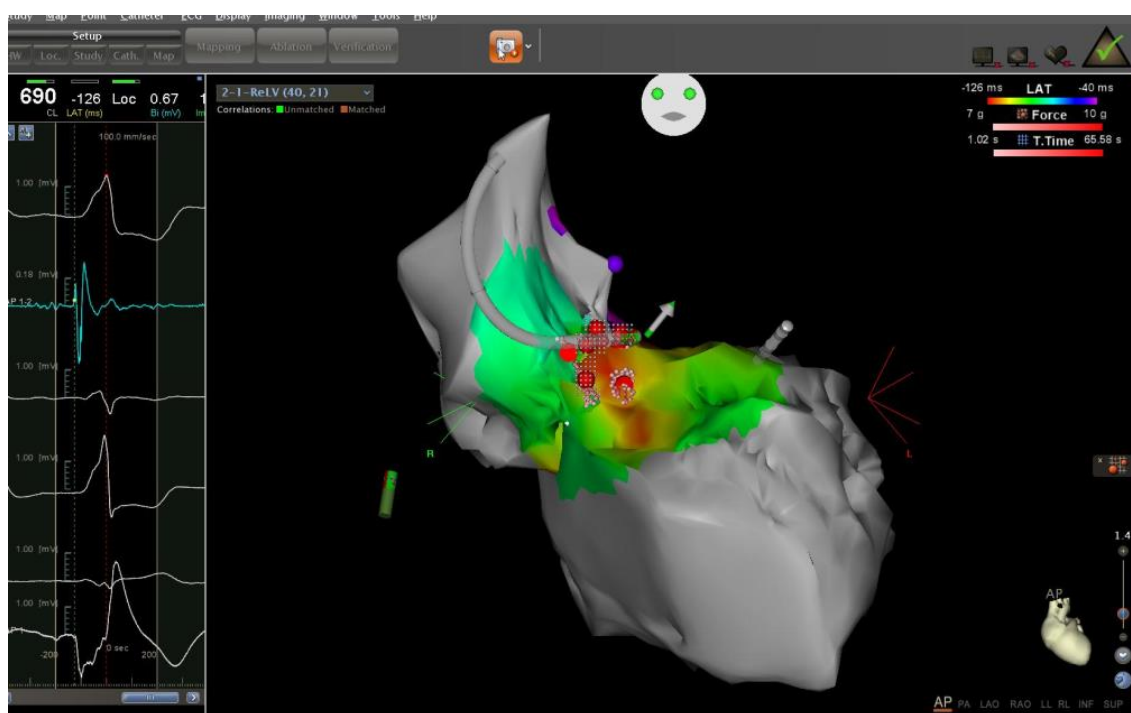
**Figura 1.9.4.5.1: Sistema CartoSound®**



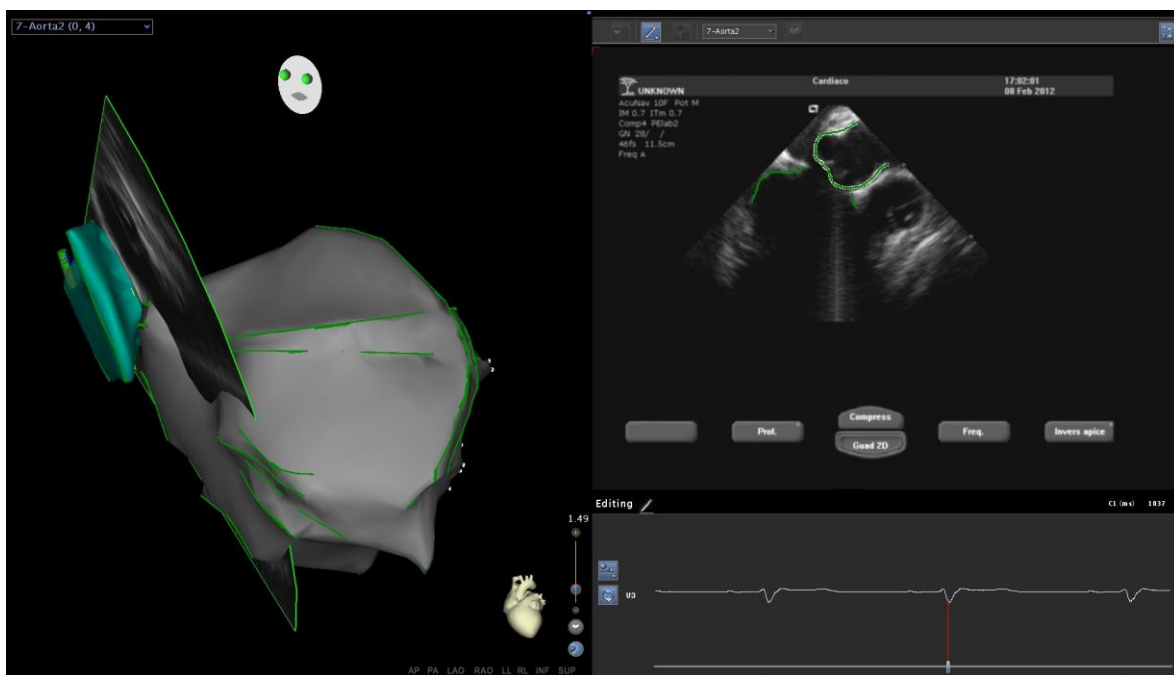
**Figura 1.9.4.5.2: CartoSound® (Biosense Webster, Diamond Bar, Inc)<sup>97</sup>**



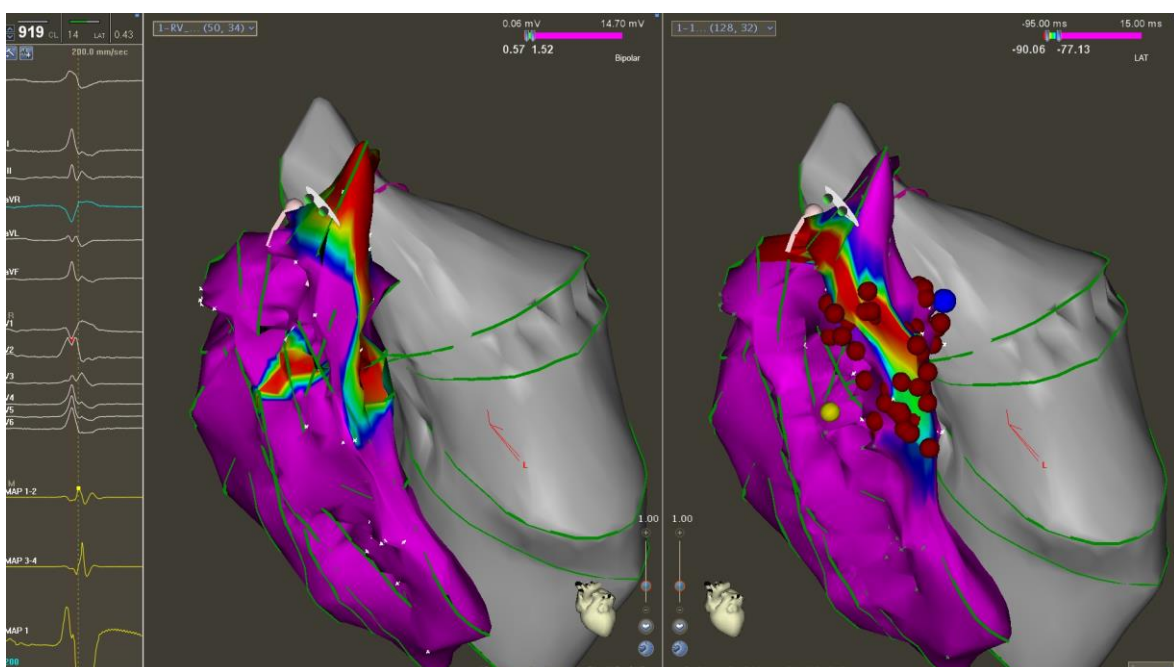
*Figura 1.9.4.5.3: CARTO® 3- Soundstar® in ventricolo destro*



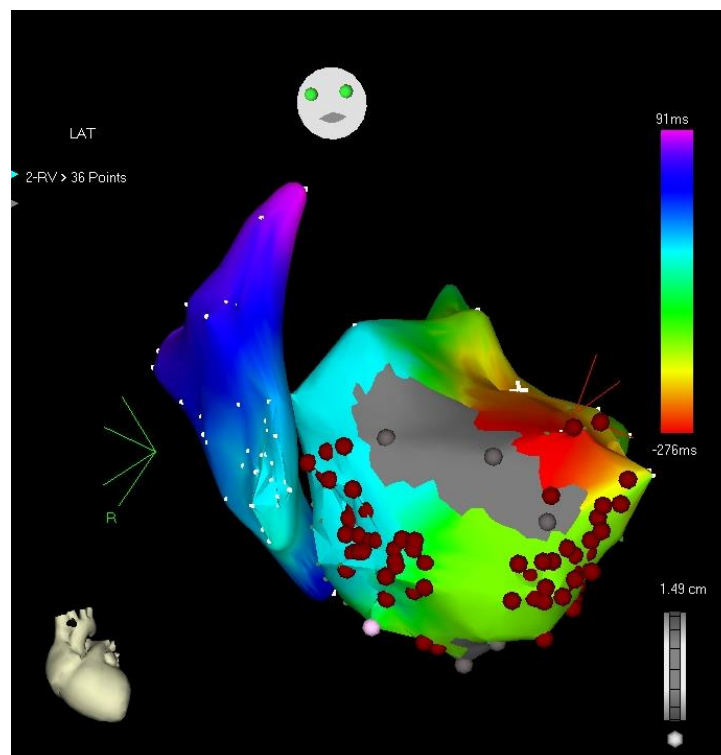
*Figura 1.9.4.5.4: CARTO® 3- Soundstar® in efflusso ventricolare sinistro*



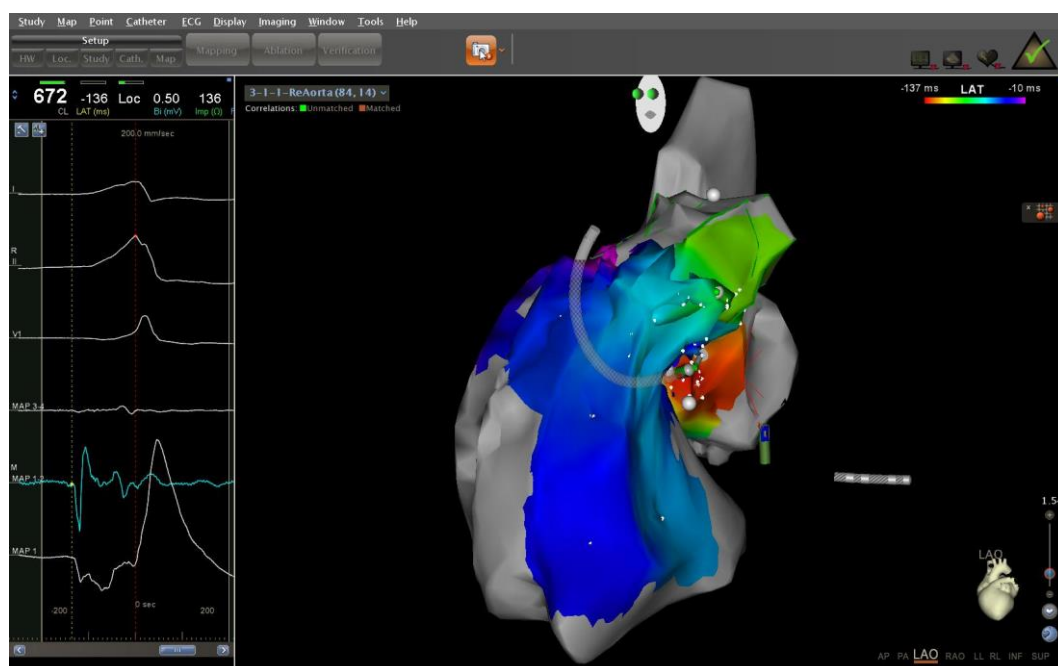
*Figura 1.9.4.5.5: CARTO® 3- ricostruzione anatomica*



*Figura 1.9.4.5.6: CARTO® 3- Image integration di TV da RVOT*



*Figura 1.9.4.5.7: CARTO® 3- Ablazione*



*Figura 1.9.4.5.8: CARTO® 3- Cuspide aortica destra*

#### ***1.9.4.6. Sistema di navigazione CARTO® 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, USA)***

Il sistema di navigazione CARTO®3 è un sistema di mappaggio elettroanatomico utilizzato come ausilio per l'ablazione transcatetere di numerose aritmie, tra le quali anche i BEV.

CARTO®3 è in grado di calcolare con precisione la posizione e l'orientamento della punta del catetere grazie a tre fonti magnetiche conosciute, utilizzate come riferimenti. Quando la punta del catetere è ferma, si può calcolare l'orientamento del catetere in base alla natura dei campi magnetici. Inoltre quando il catetere si muove attraverso le camere cardiache è possibile identificare la sua posizione precisa attraverso il calcolo della forza e dell'orientamento dei campi magnetici. Questo principio è lo stesso utilizzato dal GPS (sistema di posizionamento globale) nel rilevare la posizione precisa dell'autoveicolo.

La ricostruzione dell'anatomia delle camere cardiache si può ottenere grazie al contatto del catetere con la superficie dell'endocardio.

Inoltre CARTO®3 è in grado di registrare un segnale elettrico ad ogni punto della mappa, garantendo quindi l'acquisizione e la visualizzazione di mappe di voltaggio, di attivazione e di impedenza.

#### ***1.9.4.7. Componenti e funzionalità del sistema CARTO®3***

Il CARTO®3 è costituito da vari elementi (Figura 1.9.4.7.1)

##### **1) Patient Interface Unit (PIU):**

Un'unità integrata che riceve tutti i segnali provenienti dai vari sensori, li converte e li ricalcola. La PIU è in grado quindi di fornire informazioni comprensibili all'operatore riguardo alla posizione, l'orientamento, la temperatura ed i segnali ECG rilevati in punta del catetere.

##### **2) Location Pad:**

Un dispositivo di forma triangolare costituito da 3 magneti fissi in grado di generare un campo magnetico di bassa intensità attorno al torace del paziente. Sulla schiena del paziente che si deve sottoporre ad ablazione vengono applicati 3 patch dotati di sensori magnetici incorporati.



Questi sono necessari in quanto sono dei punti di riferimento stabili nel campo magnetico generato dalla Location Pad.

3) Un sensore di posizione:

Si trova all'interno della punta dei cateteri e rileva le caratteristiche dei campi magnetici in un dato punto dello spazio. I segnali rilevati dal sensore vengono inviati all'unità centrale (PIU), che ne calcola la posizione e l'orientamento, permettendo la localizzazione spaziale della punta del catetere.

4) Workstation:

Viene utilizzata per visualizzare i dati elaborati dalla PIU sui vari software del sistema. Un display remoto permette all'operatore di visualizzare tutte le informazioni, permettendogli di localizzare specifiche aree anatomiche e monitorare la punta del catetere.



**Figura 1.9.4.7.1:** Componenti del sistema CARTO®3



***Figura 1.9.4.7.2: Componenti del sistema CARTO®3***

Il sistema CARTO®3 offre tre funzionalità fondamentali che agevolano il compito dell'operatore:

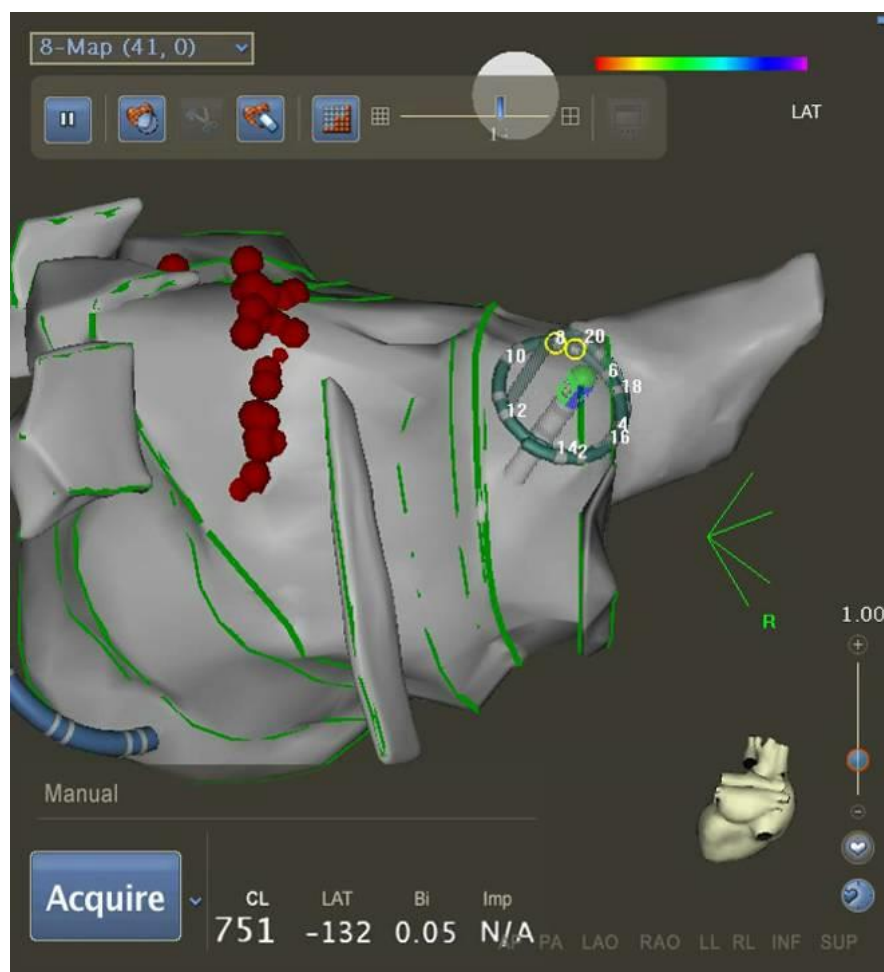
#### 1) Tecnologia ACL (Advanced Catheter Location)

Fornisce all'elettrofisiologo una localizzazione stabile e precisa al millimetro dei cateteri diagnostici (fino a 5 cateteri sono visualizzabili contemporaneamente).

Per sfruttare questa funzionalità è necessario applicare al paziente 3 patch anteriori dotati di un sensore elettrico. Gli elettrodi connessi alla PIU emettono una corrente di bassa intensità ed alta frequenza, ogni elettrodo con una frequenza diversa. I tre patch attaccati al paziente assorbono le correnti emesse. La localizzazione dei cateteri è possibile grazie alla combinazione del sistema di rilevamento delle correnti emesse e del campo magnetico.

#### 2) Tecnologia FAM (Fast Anatomical Mapping)

FAM è una tecnologia che sfruttando cateteri con sensore di campo magnetico può ricreare il volume delle cavità cardiache. Il sistema è estremamente veloce e permette di costruire con precisione una mappa anatomica dotata di immagini ad alta risoluzione mentre il catetere avanza in una cavità cardiaca.



**Figura 1.9.4.7.3:** ricostruzione anatomica con FAM al CARTO®3.

### 3) CONNECTION OF CHOICE™

Permette di connettere tutti i cateteri impiegati su di una singola unità centrale (PIU), per offrire funzionalità "plug-and-play" e la rilevazione automatica dei cateteri stessi.

Gli sviluppi tecnologici di mappaggio elettroanatomico hanno facilitato la procedura di ablazione di numerose aritmie cardiache e ridotto l'esposizione fluoroscopica e la dose radioattiva, con risultati migliori per quanto riguarda la durata e l'efficacia dell'ablazione.

Il mappaggio elettroanatomico permette di ricostruire con precisione le camere cardiache in tre dimensioni, individuare importanti punti di riferimento anatomici da dove origina l'aritmia e su cui andare ad intervenire successivamente, guidare il posizionamento e la manipolazione dei cateteri senza l'utilizzo di fluoroscopia (vantaggio per pazienti e operatori), registrare l'attivazione elettrica intracardiaca in relazione alla sede anatomica nella camera cardiaca di interesse.<sup>98</sup>

#### ***1.9.4.8. Vantaggi dell'integrazione in tempo reale dell'ecocardiografia intracardiaca in 2D con il sistema di mappaggio cardiaco elettroanatomico 3D al fine di guidare l'ablazione***

L'utilità di utilizzare ai fini dell'ablazione transcatetere l'ecografia intracardiaca, sia al fine della ricostruzione anatomica che come monitoraggio della procedura e delle possibili complicanze, è allo studio da tempo.

Yaarivi Khaykin *et al.* nel loro studio hanno dimostrato che un sistema integrato che unisca un'ecocardiografia intracardiaca a 2 dimensioni (imaging real-time delle strutture cardiache) e un mappaggio cardiaco elettroanatomico 3D è l'approccio migliore per la guida all'ablazione di una tachicardia ventricolare, essendo un sistema efficace e sicuro.<sup>99</sup>

Anche T. Jared Bunch *et al.* hanno dimostrato che immagini in tempo reale all'ecocardiografia intracardiaca forniscono una descrizione accurata delle camere cardiache e dei confini delle cicatrici del ventricolo sinistro, in maniera molto più precisa rispetto ad un'ecocardiografia transtoracica.<sup>99, 100</sup>

La presente tesi è stata condotta presso la U.O. Cardiologia 2 Aritmologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana. Tale gruppo ritiene significativamente utile l'uso dell'ecografia intracardiaca, al punto che essa è utilizzata quale standard durante l'ablazione delle aritmie ventricolari in generale.

#### ***1.9.4.9. Vantaggi e svantaggi del CARTO®3***

La disponibilità di image-integration con anatomia reale facilita quindi il mappaggio durante le procedure di ablazione.

Una delle possibili fonti di informazioni anatomiche è rappresentata dall'ecografia intracardiaca.

Nel caso di aritmie ventricolari è quindi utile disporre di un sistema eseguibile on-line in sala di elettrofisiologia.

I vantaggi del CARTO®3 sono:<sup>101</sup>

- Ricostruzione affidabile e accurata delle camere cardiache.
- Esecuzione intraprocedurale.
- Visualizzazione dei contorni endocardici-epicardici.
- Creazione di ablazioni lineari.
- Mappe di attivazione codificate dai colori.
- Monitoraggio contatto.
- Monitoraggio complicanze.

Gli svantaggi sono invece:

- Ulteriore accesso vascolare.
- Tempo.
- Costo.

La disponibilità di image-integration fornita con il sistema CARTO®3 facilita il mappaggio durante le procedure di ablazione di aritmie ventricolari.

La ricostruzione delle camere cardiache può essere eseguita on-line in tempi relativamente brevi.

L'uso della tecnica permette una riduzione dei tempi procedurali e di fluoroscopia.<sup>101</sup>

#### ***1.9.4.10. Fonti di energia utilizzate per l'ablazione***

Altro terreno di sviluppo è l'evoluzione delle energie utilizzate nell'ablazione, da una parte con il miglioramento dei cateteri a radiofrequenza e dall'altra con l'implementazione di energie alternative come la crioenergia.

Una volta individuata la sede d'origine dell'aritmia identificando quindi il tessuto bersaglio allo studio elettrofisiologico, cioè la sede di attivazione ventricolare più precoce, si può procedere all'erogazione della radiofrequenza.

La punta del catetere ablatore viene portata a contatto con questo tessuto. Dopo aver raggiunto uno stabile posizionamento del catetere e dopo aver effettuato registrazioni adeguate, si procede all'erogazione della radiofrequenza. Un generatore esterno impostato a un determinato wattaggio e temperatura eroga energia a radiofrequenza (RF) che

distrugge il tessuto per mezzo di una produzione incontrollata di calore. Quando la temperatura del tessuto supera i 50°C, si verifica un danno cellulare irreversibile con la morte del tessuto miocardico.<sup>74</sup>

Alcune procedure possono sfruttare un catetere criotermico, come metodica alternativa alla RF. La crioablazione con catetere causa un danno tissutale per congelamento delle strutture cellulari.

Il protossido di azoto viene erogato alla punta del catetere, dove può gorgogliare, raffreddando la punta dell'elettrodo, dopo di che il gas è convogliato indietro alla consolle di erogazione. La temperatura della punta del catetere può essere regolata, raffreddando fino a -80°C, e può causare lesioni permanenti e quindi trattare l'aritmia.

Gli studi su questa metodica sembrano documentare una minore incidenza di danni endocavitari e di fenomeni trombo-embolici, rispetto alla RF, avendo rischi operatori non superiori alle restanti procedure.<sup>74</sup>

Le erogazioni della radiofrequenza sono eseguite in corrispondenza della sede di origine, tendendo però a estendere l'area di necrosi, evitando sempre ablazioni uniche e puntiformi. I parametri rilevanti per l'esecuzione dell'ablazione mediante radiofrequenza sono:

#### 1) Potenza (W)

Rappresenta la potenza di emissione delle onde radio e quindi il livello di energia contenuto all'interno della radiazione. Il range normalmente utilizzato è variabile tra 5 Watt e 80-100 Watt a seconda delle caratteristiche del generatore e del catetere ablatore.

Il livello di potenza deve essere scelto in base alla posizione anatomica e alla profondità dell'ablazione ricercata.

#### 2) Temperatura (°C)

La temperatura raggiunta dalla punta del catetere deve essere superiore alla temperatura tissutale per indurre lesioni, ma non eccessivamente elevata per non indurre carbonizzazione e formazione di trombi.

Il dispositivo effettua il monitoraggio della temperatura per mantenerla in un range usualmente compreso tra 45 e 70 gradi.

### 3) Durata (s)

Al fine di indurre una lesione, il tempo di applicazione della radiofrequenza in una determinata sede, deve essere sufficiente a indurre necrosi. Usualmente la durata minima considerata efficace viene stimata di almeno 15 secondi, mentre erogazioni superiori a 60 secondi non sono ritenute indurre estensione della lesione.

La durata dell'ablazione dovrebbe essere sempre guidata dal giudizio clinico dell'operatore circa l'efficacia dell'ablazione, monitorando alcuni parametri comunemente utilizzati. Infatti, per stabilire la durata delle applicazioni della radiofrequenza nelle varie sedi e per poter decidere quando deve essere interrotta l'erogazione è necessario prendere in considerazione diversi parametri, i cosiddetti "endpoint elettrofisiologici":

- 1) Diminuzione o scomparsa del segnale elettrico.
- 2) Scomparsa del BEV preferibilmente preceduta da un ritmo irritativo della stessa morfologia. Questo è un buon segnale di efficacia dell'ablazione in quanto il tessuto prima di essere danneggiato in maniera definitiva è irritato e determina un ritmo irritativo della stessa morfologia dell'aritmia stessa.
- 3) Comparsa di un'onda di lesione nelle derivazioni unipolari.
- 4) VisiTag™: è un artificio tecnico guidato da un apposito software del sistema CARTO®3, un segnale e un riferimento visivo automatico viene posizionato sulla mappa, indicando la posizione della lesione ed il livello di probabilità che questa sia stata efficace sul tessuto in base a stabilità del catetere, forza di contatto e durata dell'applicazione.

La più recente generazione di cateteri ablatori è dotata di un sensore di contatto in grado di misurare la forza e la direzione di questa in rapporto al tessuto. La forza viene misurata in grammi. La presenza di tale indicazione è importante sia per la sicurezza (si evitano pressioni pericolose per l'integrità del tessuto), sia per valutare l'efficacia delle erogazioni. Si ritiene che un'erogazione sia efficace quando il catetere è rimasto in contatto con il tessuto a 10 o più grammi, in modo stabile senza movimenti eccessivi, per un periodo di tempo di almeno 15 secondi. Dal momento che l'impedenza elettrica si riduce progressivamente durante la distruzione del tessuto, il sistema monitorizza anche il drop di impedenza che si verifica dall'inizio dell'erogazione e combina tale dato con i precedenti al fine di valutare l'effettivo danno indotto.

Un ulteriore notevole contributo è venuto anche dallo sviluppo della nuova generazione di cateteri ablatori che garantiscono sempre maggiore manovrabilità, precisione e sicurezza. Le novità in questo campo sono il nuovo design del catetere ThermoCool Surround Flow® (Biosense Webster, Diamond Bar, Inc) e il catetere ablatore irrigato Cool Flex (St. Jude Medical, St. Paul Minn., Inc). Il primo, mediante la realizzazione di una tip porosa, permette di ottenere un'irrigazione più uniforme della punta dimezzando la quantità di liquidi infusi e ottimizzando l'energia erogata. Il secondo, tramite la sua punta flessibile, permette di conformarsi meglio al tessuto cardiaco migliorandone la stabilità ed indirizzare la maggior parte del flusso nella regione di effettiva ablazione. Ciò si traduce in un incremento delle caratteristiche di sicurezza ed efficacia.<sup>96</sup>



***Figura 1.9.4.10: Il SoundStar® Catheter***

#### ***1.9.4.11. Verifica della re-inducibilità dell'aritmia***

Dopo aver completato l'erogazione della radiofrequenza si attende per un periodo di tempo di 15 minuti.

Questo perché l'effetto termico può essere temporaneo e non sempre risolutivo e irreversibile. Il calore erogato dalla radiofrequenza può in alcuni casi determinare una lesione parzialmente reversibile, spegnendo soltanto temporaneamente la zona alterata. È quindi necessario aspettare almeno 15 minuti per valutare se si verifica o no una recidiva dell'aritmia in questione.



Si verifica poi la re-inducibilità dell'aritmia mediante due modalità:

- 1) Infusione di isoproterenolo, un farmaco simpatico mimetico attivo sui recettori beta adrenergici, dotato di effetto inotropo e cronotropo positivo. Spesso è in grado di indurre un'aritmia essendo il farmaco più cronotropo tra le catecolamine. L'isoproterenolo è in grado di confermare che i BEV non sono più inducibili dalla stimolazione adrenergica.<sup>51</sup>
- 2) Stimolazione elettrica

Al termine dell'ablazione viene quindi generalmente ripetuto lo studio elettrofisiologico per verificarne l'efficacia.<sup>94</sup>

Alcune aritmie possono quindi ripresentarsi a distanza di pochi minuti dall'ablazione.

A volte possono presentarsi con morfologie simili, ma non identiche a quella originale. Ciò sta a significare che l'ablazione è stata solamente parziale e sarà quindi necessario procedere ad un nuovo mappaggio e ad ulteriori erogazioni accanto alla sede precedentemente ablata.

È necessario porre una particolare attenzione ai BEV di origine settale. Spesso, infatti, in questi casi la vera sede di origine non è a livello del setto, ma in realtà risiede presso tralci di fibra muscolare che si possono estendere anche al di fuori del cuore.

In seguito a queste considerazioni, se dopo 15 minuti non si presentano recidive di aritmia l'intervento si può considerare concluso e vengono rimossi tutti gli elettrocateteri.<sup>94</sup>

#### ***1.9.4.12. Obiettivi dell'ablazione transcatetere***

La terapia ablativa con catetere ha come scopo quello di distruggere il tessuto miocardico erogando energia elettrica tramite elettrodi posti su di un catetere posizionato vicino ad un'area del miocardio integralmente correlata all'insorgenza o al mantenimento di un'aritmia.

Per tachicardie con apparente origine focale (ad es. aumentato automatismo, attività triggerata o micro-rientro), il target è il focus stesso.

Nelle tachicardie da macro-rientro, normalmente tessuto cicatrizzato non eccitabile separa i filamenti di miocardio rimanente e i fronti d'onda si propagano intorno a tali cicatrici. Il bersaglio dell'ablazione in questo caso è una piccola porzione di miocardio tra le aree non eccitabili.<sup>74</sup>

#### ***1.9.4.13. Rischi e complicanze della procedura***

L'ablazione non è un trattamento esente da rischi e complicanze. Globalmente possono presentarsi nello 0,5%-4%, ma variano notevolmente secondo la sede, l'aritmia da trattare ed il profilo di rischio del paziente; sono prevalentemente intraoperatorie.

L'Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmologia (AIIA) riporta che occasionalmente si possono verificare le seguenti complicanze:<sup>94</sup>

##### **A) Complicanze vascolari:**

danneggiamento dei vasi attraverso i quali sono introdotti i cateteri (ematoma, tromboflebite, trombosi venosa profonda, fistola artero-venosa, dissezione arteriosa).

Queste complicanze sono di solito curabili con terapia medica e riposo a letto e solo raramente richiedono trasfusioni o interventi chirurgici.

##### **B) Complicanze cardiache:**

si verificano molto raramente e sono rappresentate da:

- 1) Versamento pericardico che generalmente si risolve in breve tempo e con terapia medica; un versamento di notevole entità può causare conseguenze più gravi (tamponamento cardiaco) e può richiedere il drenaggio con un ago o, occasionalmente, può richiedere un intervento chirurgico;
- 2) Bradicardia dovuta a danneggiamento delle normali strutture elettriche del cuore (nodo del seno o nodo atrio-ventricolare); se persistente e di grave entità potrebbe essere necessario l'impianto di pacemaker definitivo;
- 3) Aritmie ventricolari maligne che richiedono cardioversione elettrica;
- 4) Embolizzazione dovuta alla mobilitazione di piccoli trombi che possono causare disturbi della circolazione a vari livelli (arti inferiori, rene, cervello). Ciò si può verificare soltanto qualora sia necessario eseguire l'ablazione in atrio o ventricolo sinistro.

L'incidenza delle suddette complicanze, pur essendo molto bassa, dipende dal tipo e della sede dell'aritmia trattata, oltre che da particolari condizioni cliniche del paziente (cardiopatia, scompenso cardiaco, arteriopatia, coagulopatia ecc.). Nel nostro reparto aritmologico a Pisa tali procedure vengono effettuate da personale altamente esperto e qualificato, in una struttura provvista di apparecchiature idonee a fronteggiare qualsiasi situazione di rischio.

La Mayo Clinic riporta che occasionalmente si possono verificare le seguenti complicanze:<sup>102</sup>

- Sanguinamento o infezione in prossimità del sito di inserzione del catetere.
- Danneggiamento dei vasi sanguigni per opera del catetere durante il suo percorso verso il cuore.
- Puntura del cuore.
- Danneggiamento delle valvole cardiache.
- Danneggiamento del sistema di conduzione del cuore, che potrebbe peggiorare l'aritmia e richiedere un pacemaker per correggere il danno.
- Tromboembolismo venoso (coaguli in gambe o polmoni).
- Stroke.
- Infarto acuto del miocardio.
- Stenosi venosa polmonare,
- Danneggiamento dei reni (a causa del mezzo di contrasto utilizzato durante la procedura).
- Morte (in rarissimi casi)

I rischi associati alla puntura transthoracica (se necessaria) sono presenti in meno dell'1% dei casi e sono:

1. Puntura accidentale della parete posteriore dell'atrio sinistro.
2. Puntura accidentale di grossi vasi adiacenti (aorta).

In ambedue i casi è possibile che si instauri una grave emorragia interna, con conseguenze potenzialmente fatali, che pertanto debbono essere prontamente riconosciute e, se necessario, trattate, talora con interventi invasivi (drenaggio del sangue dal pericardio mediante ago o intervento chirurgico).<sup>94</sup>

#### ***1.9.4.14. Termine della procedura, risultato acuto e risultato cronico nel follow-up***

Al termine della procedura, tutti gli elettrocateteri e gli introduttori vengono rimossi dal paziente (compatibilmente con il livello di coagulazione del sangue).

La zona da dove sono stati rimossi gli introduttori viene sottoposta ad una manovra di compressione, per evitare l'insorgenza di ematomi e, successivamente, a bendaggio<sup>91</sup>.

La durata totale della procedura può variare da 2 a 4 ore (a seconda dell'aritmia da trattare), ma in caso di complicanze viene impiegato più tempo.<sup>94</sup>

Generalmente non si avverte dolore durante il trattamento, ma è però possibile percepire un senso di leggero fastidio durante l'iniezione del mezzo di contrasto e nel momento in cui viene erogata la radiofrequenza.<sup>103</sup>

L'eliminazione del BEV predominante per un periodo di tempo di 12 ore dopo la procedura è il migliore fattore predittivo del risultato clinico dell'ablazione a 3 mesi.

Nonostante questo, il ricorrere di BEV poco dopo la procedura di ablazione non è indicativo di fallimento della procedura e di necessità di ripetizione della stessa. La valutazione dei risultati in acuto risulta imperfetta nella previsione dell'effettivo risultato clinico a 3 mesi dalla procedura.<sup>104</sup>

Per la procedura sarà necessario un breve ricovero ospedaliero (1-3 gg).<sup>94</sup>

Il paziente viene mobilizzato il giorno successivo all'ablazione.

Si esegue sempre un ecocardiogramma post-procedurale prima della dimissione, che avviene, salvo complicanze, a distanza di 24-36 ore dall'ablazione.

Il follow-up è impostato generalmente nel seguente modo:

- 1) Holter ECG a distanza di 1 mese dalla procedura.
- 2) Holter ECG a distanza di 6 mesi e 1 anno dalla procedura.
- 3) Ecocardiogramma a distanza di 6 mesi dalla procedura.

In linea generale il periodo necessario per un recupero funzionale è di circa 4-5 gg in caso di sola puntura venosa, 7-10 in caso di puntura arteriosa e/o necessità di terapia anticoagulante post-procedura.<sup>94</sup>

In generale le percentuali di successo dell'ablazione dipendono dal tipo e dal meccanismo dell'aritmia trattata, variando dal 98% nelle tachicardie da rientro nel nodo AV a circa il 60-70% nelle tachicardie ventricolari.<sup>94</sup>

La percentuale di successo dell'ablazione di tachicardie ventricolari è inferiore a quella riportata per il rientro nel nodo AV o il rientro AV.

Questo minor successo è dovuto al fatto che rappresenta spesso l'ultima risorsa in pazienti con tachicardia ventricolare farmaco-resistenti che presentano una cardiopatia organica estesa, ma è correlato anche alla maggior difficoltà del mappaggio nei ventricoli.<sup>74</sup>

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Il nostro studio mira a verificare se la soppressione mediante ablazione transcatetere dei BEV ad elevata incidenza risulti essere un trattamento efficace finalizzato ad un miglioramento significativo della frazione di eiezione in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca.

In pazienti con riduzione della funzione contrattile più o meno marcata, assenza di pre-esistenti significative alterazioni strutturali (collegate a patologia ischemica valvolare o cardiomiopatie) ed affetti da BEV ad alta incidenza, si è verificato se l'eliminazione o quantomeno la drastica riduzione di queste aritmie ventricolari, secondaria alla procedura di ablazione, possa indurre un completo recupero o almeno una parziale ripresa della funzionalità cardiaca.

Fra tutti i pazienti consecutivi sottoposti ad ablazione per extrasistolia ad elevata incidenza sono stati individuati tutti quelli in cui era presente una compromissione della funzione contrattile e si è verificato a sei mesi di distanza dall'efficace ablazione delle EV l'impatto della soppressione di queste sull'eventuale rimodellamento ventricolare.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1. Modalità di selezione dei pazienti**

Ai fini del seguente studio abbiamo selezionato pazienti consecutivi venuti all'attenzione del nostro centro di aritmologia durante gli anni 2012, 2013 e 2014, sottoposti ad ablazione transcateretere per extrasistolia ventricolare ad elevata incidenza, utilizzando il sistema di mappaggio elettroanatomico CARTO®3 Sound.

Indicazioni al trattamento dell'extrasistolia con ablazione sono stati:

- 1) BEV ad alta incidenza in numero maggiore o uguale a 15.000 nelle 24 ore, o comunque superiori al 15% dei battiti totali, indipendentemente dalla presenza di fenomeni ripetitivi e/o compromissione della funzione ventricolare.
- 2) BEV ad alta incidenza in presenza di fenomeni ripetitivi (tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta).
- 3) BEV ad alta incidenza sintomatici, indipendentemente da numero, fenomeni ripetitivi, compromissione della funzione.

In tutti i casi la terapia farmacologica con almeno un farmaco antiaritmico era risultata inefficace o controindicata.

I dati relativi alle aritmie sono stati valutati mediante l'esecuzione di almeno un ECG dinamico secondo Holter delle 24 ore.

La correlazione tra aritmie e sforzo è stata valutata in base ai reperti Holter o quando necessario mediante l'esecuzione di un test ergometrico.

I sintomi dei pazienti che sono stati presi in considerazione sono i seguenti: palpitazioni, vertigini, astenia e dispnea.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ecocardiografica prima della procedura al fine di determinare il valore della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e di identificare eventuali alterazioni strutturali.

Nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica, significativa riduzione della funzione contrattile oppure alterazioni regionali della cinetica, la possibile presenza di ischemia

inducibile e di eventuali alterazioni del flusso coronarico sono state valutate con ecostress ed eventuale angiografia coronarica prima dell'ablazione.

### **3.2. Disegno dell'iter diagnostico-terapeutico**

I pazienti sono giunti all'attenzione del reparto in quanto riferiti alle strutture ambulatoriali dello stesso e in presenza dei criteri di selezione esposti nel paragrafo 3.1 sono stati inseriti nella lista di ricovero della MCV2.

All'atto del ricovero sono stati eseguiti esami ematici di routine, ecocardiogramma, valutazione dei dati clinico-anamnestici e esclusione di controindicazioni assolute o relative alle procedure previste.

È stata eseguita la procedura di mappaggio e ablazione di aritmie descritta in precedenza nel protocollo del relativo paragrafo.

Terminata la procedura, in assenza di complicanze di rilievo, il paziente è rimasto ospedalizzato per 24 ore, sottoposto a monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma e dei parametri clinici.

Al fine di escludere possibili complicanze, l'ecocardiogramma è stato ripetuto il giorno successivo alla procedura.

Qualora non si siano verificate recidive di aritmia, complicanze o ritardo di guarigione al livello degli accessi vascolari, il paziente veniva dimesso dopo 24-36 ore dall'esecuzione della procedura.

### **3.3. Anestesia e analgesia pre-procedurale**

Le procedure di ablazione sono usualmente ben tollerate dai pazienti; normalmente vengono eseguite utilizzando anestesia locale mediante lidocaina inoculata nelle sedi di accesso vascolare. Dal momento che le procedure di mappaggio necessarie per l'individuazione e l'eliminazione dell'extrasistolia sono spesso di lunga durata, è possibile che le procedure si protraggano per alcune ore. Al fine di ridurre il disagio dovuto all'immobilizzazione, all'ansia e talvolta al dolore indotto dall'erogazione di radiofrequenza, è comune aggiungere all'analgesia locale una sedazione generale del paziente. Non è invece consigliabile l'utilizzo dell'anestesia generale in quanto spesso la soppressione totale del drive adrenergico e l'effetto dei farmaci anestetici maggiori possono ridurre estremamente fino a sopprimere il numero delle ectopie, rendendo quindi difficile, se non impossibile, il loro mappaggio.

Nel presente studio tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anestesia locale con lidocaina (5 cc per ogni accesso vascolare) e quando necessario a sedazione con morfina ev (boli da 2 mg fino ad un massimo di 10 mg in totale) e midazolam ev (boli da 1 mg fino a 5 mg in totale).

### **3.4. Descrizione della procedura e materiali impiegati**

Le procedure sono state eseguite nel laboratorio di elettrofisiologia della aritmologia interventistica (Cardiologia 2, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana).

Il paziente veniva preparato mediante collegamento al poligrafo per la registrazione dei segnali elettrici (Bard, Boston Scientific), e al sistema di mappaggio elettroanatomico CARTO®3 Sound.

Venivano monitorati gli ECG a 12 derivazioni e la saturimetria del paziente.

Con tecnica di Seldinger modificata venivano posizionati accessi vascolari in vena femorale destra (2) e sinistra (1).

Venivano utilizzati introduttori valvolati Avanti+ (Bard, Boston Scientific), della misura di 7 e 8 French in vena femorale destra e 11 French nella sinistra.

Veniva monitorata la pressione arteriosa mediante incannulamento dell'arteria radiale sinistra con rappresentazione dell'onda sfigmica sullo schermo del poligrafo.

I cateteri da elettrofisiologia venivano avanzati e posizionati sotto guida fluoroscopica.

Veniva posizionato dalla femorale destra un catetere diagnostico deflectable (Explorer XT Bard Boston Scientific) tetrapolare o esapolare posizionato nel seno coronarico oppure nel ventricolo destro.

Dalla vena femorale sinistra veniva avanzato fino alle cavità cardiache un catetere Soundstar per ecografia intracardiaca (Biosense Webster).

Il catetere eco veniva posizionato inizialmente in atrio destro e mediante l'acquisizione di frames ecografici successivi veniva iniziata la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia cardiaca del paziente. I frames acquisiti in atrio destro hanno consentito la ricostruzione del ventricolo destro, parte basale dell'efflusso e dell'aorta.

Successivamente introducendo il catetere all'interno del ventricolo destro veniva perfezionata la ricostruzione di questo e del ventricolo sinistro in asse lungo.

Quindi il catetere eco veniva posizionato nel tratto di efflusso destro per completare la ricostruzione di questo, del ventricolo sinistro in asse corto e delle cuspidi aortiche.



Veniva successivamente iniziato il mappaggio elettroanatomico delle aritmie mediante la ricostruzione della sequenza di attivazione delle varie camere durante i battiti ectopici per mezzo di un catetere ablatore (Thermocool o Smartouch, Biosense Webster J&J).

Qualora le caratteristiche ECG fossero state compatibili con un'origine destra delle EV, il catetere ablatore veniva avanzato dal secondo accesso femorale destro.

Se la sede d'origine era dubbia, il mappaggio veniva comunque eseguito per ragioni di facilità partendo dalle sezioni destre.

Qualora le EV fossero risultate di origine sinistra, sia direttamente che dopo il mappaggio del ventricolo destro, il catetere ablatore veniva posizionato nelle sezioni sinistre attraverso un approccio aortico retrogrado o transettale.

Per l'approccio arterioso è stata utilizzata l'arteria femorale destra, portando il catetere nella radice aortica e oltrepassando in senso retrogrado la valvola aortica. Tale approccio è stato preferito in caso di aritmie la cui origine fosse sospettata nelle cuspidi aortiche, nell'efflusso sinistro o nella contiguità mitro-aortica.

In altre sedi, quando l'approccio retrogrado non risultava efficace, veniva eseguito l'approccio transettale.

Dal secondo accesso venoso femorale destro veniva avanzato un introduttore transettale (Preface, Biosense Webster J&J).

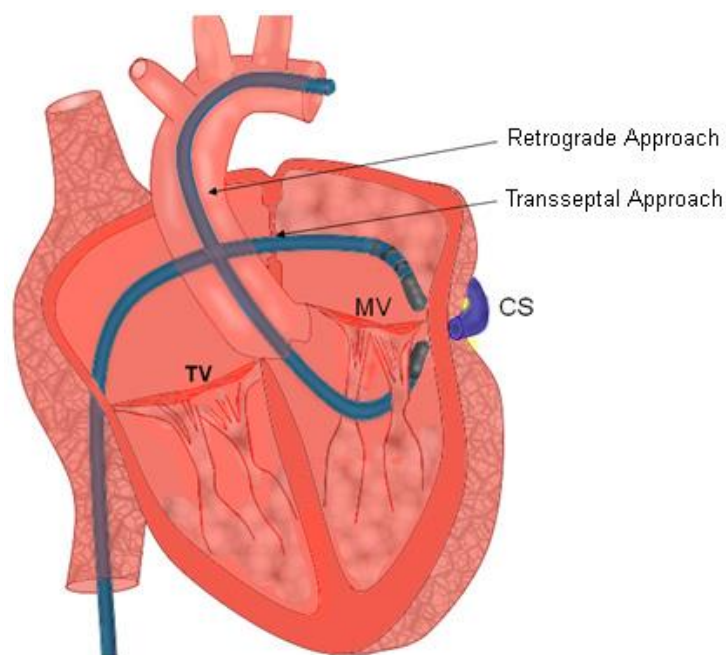
In combinazione con un ago transettale Brockenbroug (Medtronic) veniva eseguita puntura della fossa ovale e quindi l'introduttore era posizionato in atrio sinistro.

Attraverso questo, il catetere ablatore veniva indirizzato a livello della mitrale e quindi all'interno del ventricolo sinistro.

L'approccio transettale veniva considerato la prima scelta in caso di ectopie a sede inferiore e settale nel ventricolo sinistro.

Una volta che l'elettrocatetere ablatore o l'introduttore transettale venivano posizionati nelle sezioni sinistre del cuore, veniva eseguito un bolo di eparina endovenosa pari a 100 unità per Kg di peso del paziente.

Ad intervalli di 30 minuti veniva eseguito controllo dell'ACT (Activated Cloth Time); successive somministrazioni di eparina avevano l'obiettivo di mantenere il valore di ACT intorno ai 300 secondi.



**Figura 3.4:** *Approccio transettale e transaortico retrogrado*

L'identificazione della sede di origine delle aritmie è stata effettuata mediante la valutazione della sequenza di attivazione durante battito ectopico, acquisendo i dati relativi alla precocità della depolarizzazione ventricolare nell'area ritenuta sede dell'aritmia sulla base delle caratteristiche ECG.

È stata ricercata inoltre la presenza di potenziali diastolici o presistolici in corrispondenza dei battiti ectopici.

Venivano analizzati tanto i segnali bipolari rilevati dal dipolo distale dell'ablatore che il segnale unipolare (rilevato tra punta del catetere e riferimento di massa generale), paragonandoli tra di loro.

L'assoluta negatività della deflessione registrata sull'unipolare era considerata specifica per una sede estremamente prossima al punto di origine dell'aritmia.

Qualora il numero delle aritmie spontanee fosse risultato insufficiente al fine di caratterizzare adeguatamente la precisa sede di insorgenza delle stesse, sarebbe stato somministrato isoproterenolo (4-8 gamma in bolo) oppure veniva eseguita stimolazione incrementale o programmata al fine di elicitare ectopie triggerate.

In caso di EV sporadiche ma presenti, la localizzazione della sede di origine veniva eseguita mediante pacemapping.

La stimolazione per mezzo del catetere ablatore nelle varie sedi induce battiti ad origine focale, la cui morfologia è stata comparata con quella delle EV spontanee.

In caso di corrispondenza di almeno 11 derivazioni ECG su 12, tra battito indotto ed extrasistole spontanea, la sede era considerata estremamente prossima al punto di origine dell'aritmia.

In taluni casi tutte le precedenti tecniche sono state combinate al fine di un'adeguata identificazione della sede di origine delle ectopie.

Il mappaggio è stato considerato accurato quando nella regione identificata come sede di precocità, la distanza fra i vari punti acquisiti risultava inferiore alle dimensioni del polo ablatore (3,5 mm).

Una volta identificata la sede, si passava all'ablazione. Il catetere ablatore veniva posizionato quanto più vicino al bersaglio identificato e veniva erogata radiofrequenza.

L'ablazione è stata eseguita in controllo di potenza e temperatura con un settaggio basale di 30 watt ed una temperatura massima di 48 gradi, con parametri che sono stati ridotti in sedi più delicate, quali le cuspidi aortiche (20 watt) o incrementate dove lo spessore della parete era superiore, come ad esempio nel ventricolo sinistro (40 watt).

Ogni applicazione è stata eseguita per almeno 60 secondi nella stessa sede salvo dislocazione del catetere.

L'area da ablare era considerata su un'estensione di alcuni mm intorno alla sede identificata come origine.

La comparsa di ritmo irritativo, talvolta anche rapido, di morfologia sovrapponibile all'ectopia, è stato considerato un predittore di lesione efficace.

End point delle applicazioni era la scomparsa delle ectopie spontanee.

In caso di inefficacia o di recidiva dei BEV dopo interruzione della radiofrequenza, veniva riconsiderato il mappaggio ed eventualmente veniva ripetuto.

In caso di scomparsa delle aritmie si attendevano 15 minuti per smascherare il possibile effetto dell'edema perilesionale indotto dalla radiofrequenza.

Dopo 15 minuti venivano eseguite manovre provocative (infusioni di isoproterenolo e/o stimolazione).

In assenza di recidive la procedura era considerata acutamente efficace.

### **3.5. Valutazione della funzione ventricolare**

In tutti i pazienti la funzione contrattile è stata valutata prima della procedura, successivamente prima della dimissione e a distanza di almeno 6 mesi dalla stessa.

La determinazione della funzione è stata eseguita mediante ecocardiogramma.

La valutazione con ultrasuoni consentiva la determinazione di volumi e spessori delle camere cardiache.

Mediante tecnica doppler e color-doppler sono stati valutati i flussi trans-valvolari e all'interno delle cavità.

È stata verificata la contrattilità del ventricolo sinistro applicando la formula di Simpson sulle immagini registrate in proiezione apicale a 4 camere.

È stata inoltre valutata la presenza di aree ipocinetiche, acinetiche o discinetiche.

È stata considerata nell'ambito della normalità una frazione di eiezione del ventricolo sinistro pari o superiore al 55%.

### **3.6. Follow-up**

Tutti i pazienti sottoposti ad ablazione di aritmie ventricolari sono stati seguiti al follow-up per almeno 6 mesi.

Veniva eseguito un primo controllo a breve termine a distanza di 1-2 mesi dalla procedura indirizzato alla verifica del risultato dell'ablazione nei confronti delle aritmie.

In tale circostanza il paziente veniva sottoposto a un controllo clinico, verifica di eventuali sintomi e ECG dinamico secondo Holter.

Il secondo controllo è stato eseguito a distanza di 6 mesi dall'ospedalizzazione.

In tale circostanza, oltre agli esami previsti per il primo controllo, è stato eseguito un ecocardiogramma, secondo le modalità precedenti descritte, al fine di valutare l'eventuale variazione dei parametri di funzione in rapporto alle condizioni basali.

## 4. RISULTATI

### 4.1. Popolazione

Sulla base dei criteri di selezione esposti nel precedente capitolo, nel periodo dal 1 gennaio 2012 al 31 dicembre 2014, tra i pazienti consecutivi giunti all'attenzione del reparto, 43 soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio.

Gli individui di sesso maschile erano 23, mentre le femmine erano 20.

L'età media è risultata essere di 53 anni, con un range compreso tra 18 e 83.

Il monitoraggio ECG sec. Holter nelle 24 ore è stato eseguito prima dell'ablazione in tutti i pazienti e ha mostrato BEV ad alta incidenza in ognuno di loro (22.000/24 ore, con range 5.000 - 40.000).

Il valore assoluto del numero di EV rappresentava mediamente il 20,4% dei battiti cardiaci registrati nelle 24 ore.

Si è valutata la presenza o meno di fenomeni ripetitivi (tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta). In 30 pazienti è stata documentata la presenza di TVNS, in un 1 paziente era presente TVS, 12 pazienti non avevano alcuna aritmia ripetitiva documentata. Dei 43 pazienti, 27 erano variamente sintomatici (63%), 16 erano totalmente asintomatici (37%).

La durata dei sintomi è risultata essere estremamente variabile da paziente a paziente (da 3 mesi a molti anni).

Sulla base delle caratteristiche elettrocardiografiche delle aritmie, la sede di origine è stata identificata come riportato nella seguente tabella:

| <b>Sede di origine BEV</b> | <b>Numero</b> | <b>%</b> |
|----------------------------|---------------|----------|
| <b>RVOT</b>                | 23            | 53%      |
| <b>LVOT</b>                | 7             | 16%      |
| <b>Ventricolo destro</b>   | 2             | 5%       |
| <b>Ventricolo sinistro</b> | 6             | 14%      |
| <b>Cuspidi aortiche</b>    | 5             | 12%      |

*Tabella 4.1.1: Sede delle ectopie in base alle caratteristiche ECG determinate pre-ablazione.*

La maggior parte dei pazienti (77%) era stata sottoposta ad una terapia composta in media da 1 farmaco antiaritmico (range 0-3), includendo beta-bloccanti, calcio antagonisti e farmaci antiaritmici di prima e terza classe. Tutti questi farmaci hanno fallito nel sopprimere efficacemente i BEV e nell'eliminare la sintomatologia.

Nel restante 23% non era stata intrapresa una terapia farmacologica antiaritmica in relazione alla presenza di controindicazioni ai farmaci in questione.

Nessun paziente si era mai ancora sottoposto ad ablazione transcatetere.

Alcuni pazienti presentavano una riduzione della frazione di eiezione misurata all'ecocardiogramma al momento del ricovero, mentre altri avevano una buona funzionalità cardiaca.

Dei 43 pazienti, 16 (37%) avevano una frazione di eiezione inferiore al 55%, mentre 27 pazienti (63%) avevano una FE% pari o superiore al 55%.

| <b>Caratteristiche cliniche</b> |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Età media</b>                | 53 anni<br>Range: 18-83                                   |
| <b>Sesso</b>                    | Maschi: 23<br>Femmine: 20                                 |
| <b>N° BEV / 24 h (Media)</b>    | 22.000/24 h<br>Range: 5000-40000                          |
| <b>% BEV / 24 h (Media)</b>     | 20,4 %  |
| <b>Fenomeni ripetitivi</b>      | TVNS: 30<br>TVS: 1  |
| <b>FE% pre ablazione</b>        | < 55 %: 16 paz. (37%)<br>≥ 55 % 27 paz. (63%)             |
| <b>Sintomatologia</b>           | Sintomatici: 27 paz. (63%)<br>Asintomatici: 16 paz. (37%) |

**Tabella 4.1.2:** caratteristiche cliniche della popolazione

## 4.2. Risultati dell'ablazione

L'ablazione transcatetere secondo la metodica precedentemente descritta è stata eseguita in tutti i 43 pazienti presi in considerazione per questo studio.

Il risultato di successo acuto dell'ablazione (scomparsa dei BEV per almeno 15 minuti dopo l'ultima erogazione senza ricomparsa dopo stress con stimolazione o isoproterenolo) è stato ottenuto in 41 pazienti.

In 2 casi il mappaggio ha evidenziato una sede di origine dei battiti ectopici in stretta prossimità della giunzione A-V, con registrazione del fascio di His in corrispondenza della sede più precoce.

Al fine di evitare danni al sistema di conduzione inducendo blocco atrio-ventricolare, in tali casi sono state eseguite erogazioni a distanza di sicurezza (circa 5 mm) con potenza limitata (massimo 20 W), senza ottenere una stabile scomparsa delle aritmie.

In tali pazienti la procedura è stata sospesa e giudicata inefficace.

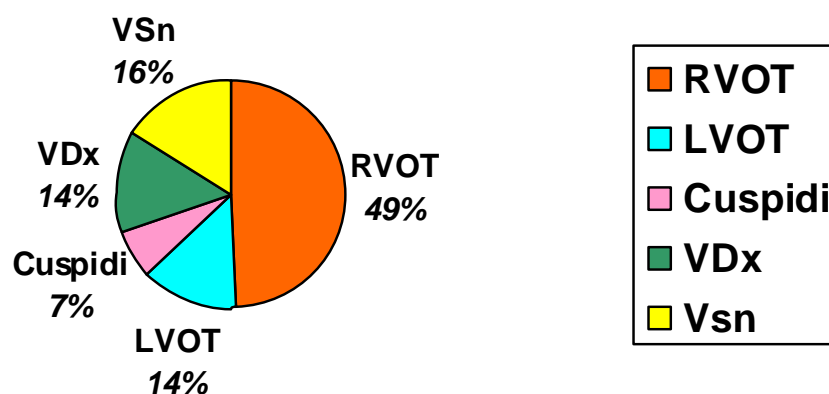
Globalmente l'ablazione ha avuto quindi successo in acuto nel 95,4 % dei casi.

La durata media della procedura è stata di 3 ore e 10 minuti, con range 2-4.15 ore.

Non si sono verificate complicanze di rilievo.

La sede di ablazione efficace è risultata prevalentemente nell'efflusso destro.

### ***Sede di origine dei BEV***



La tabella 4.2.1 riporta le varie sedi dove l'applicazione di radiofrequenza ha indotto la scomparsa delle aritmie.

| <b>Sede di ablazione efficace</b> | <b>Numero</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------------|---------------|----------|
| <b>RVOT</b>                       | 21            | 49%      |
| <b>LVOT</b>                       | 6             | 14%      |
| <b>Ventricolo destro</b>          | 3             | 7%       |
| <b>Ventricolo sinistro</b>        | 6             | 14%      |
| <b>Cuspidi aortiche</b>           | 7             | 16%      |

*Tabella 4.2.1: sedi di ablazione efficace*

Rispetto alla determinazione della sede in relazione alle caratteristiche ECG, non si sono verificati sostanziali discostamenti, apparte una più frequente localizzazione nell'efflusso sinistro delle aritmie con caratteristiche ECG dubbie.

D'altronde, in relazione al ridotto spessore delle pareti e alla contiguità tra i due efflussi, non è impossibile che BEV ad origine sinistra siano stati ablati erogando nelle sezioni destre e viceversa.

Sono risultati in numero superiore a quanto atteso, anche in base ai dati riportati in letteratura, i pazienti in cui l'ablazione efficace è stata eseguita a livello delle cuspidi aortiche.

In caso di aritmie ad origine delle sezioni sinistre (19 pazienti), l'approccio transaortico retrogrado è stato eseguito in tutti, mentre quello transettale è stato necessario in 8.

Al primo controllo di follow-up in 3 pazienti è stata documentata recidiva dell'aritmia.

I 3 pazienti sono stati sottoposti ad una nuova procedura, con risultato acutamente efficace in tutti e 3 i casi.

La sede di ablazione durante il re-intervento è stata la stessa della prima procedura in tutti e 3 i pazienti.



|                                 |                   |
|---------------------------------|-------------------|
| <b>Risultati dell'ablazione</b> |                   |
| <b>Procedure</b>                | 43 + 3 REDO       |
| <b>Durata media</b>             | 3 ore e 10 minuti |
| <b>Successo acuto</b>           | 41/43 (95,4%)     |
| <b>Complicanze</b>              | 0                 |
| <b>Follow-up medio</b>          | 6 mesi            |
| <b>Recidive</b>                 | 3 (7%)            |
| <b>Redo</b>                     | 3 (7%)            |

*Tabella 4.2.2: Risultati dell'ablazione*

### **4.3. Risultati sulla contrattilità**

Tra i 41 pazienti presi in esame, sono stati presi in considerazione e selezionati coloro che prima della procedura presentavano una frazione di eiezione ridotta in assenza di cardiopatie strutturali sottostanti.

Sono stati selezionati i pazienti che presentavano una FE% minore del 55%, che risultavano essere 16.

Gli individui di sesso maschile erano 11, mentre le femmine erano 5.

L'età media è risultata essere di 55 anni, con un range compreso tra (18-83).

Il monitoraggio ECG sec. Holter nelle 24 ore è stato eseguito prima dell'ablazione in tutti i pazienti e ha mostrato BEV ad alta incidenza in ognuno di loro (24.200 /24 ore, con range 10.000 - 35.000).

Il valore assoluto del numero di EV rappresentava mediamente il 22,4 % dei battiti cardiaci registrati nelle 24 ore.

Si è valutata la presenza o meno di fenomeni ripetitivi (tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta).

In 9 pazienti è stata documentata la presenza di TVNS, in un 1 paziente era presente TVS, 6 pazienti non avevano alcuna aritmia ripetitiva documentata.

Dei 16 pazienti, 9 erano variamente sintomatici (56%), 7 erano totalmente asintomatici (44%).

Sede di ablazione delle EV è stato: RVOT (5), LVOT (3), ventricolo destro (1), ventricolo sinistro (3), cuspidi aortiche (4).

In una paziente dopo una procedura acutamente efficace si è assistito ad una recidiva a distanza di pochi giorni dalla procedura.

Per tale motivo, anche in considerazione della frazione di eiezione particolarmente ridotta, è stata eseguita a breve termine una nuova procedura di ablazione che è risultata efficace nell'eliminazione a lungo termine delle ectopie ventricolari.

Nei pazienti in cui l'ablazione transcatetere è stata efficace, è stato fatto un confronto tra la frazione di eiezione pre-procedurale e la frazione di eiezione post-procedurale a distanza di 6 mesi dalla procedura.

Dei 16 pazienti del gruppo con compromissione della contrattilità, 2 risultano persi al follow-up.

Nei 14 rimanenti, a distanza di 6 mesi dall'ablazione efficace, un incremento della funzione contrattile è stato osservato in tutti.

La frazione di eiezione del ventricolo sinistro a sei mesi è risultata mediamente del 59%, rispetto al valore medio pre-ablazione del 46%, con un incremento globale medio del 13%. Nell'ambito di questo gruppo all'incirca 2 pazienti su 3 hanno mostrato un miglioramento della frazione di eiezione superiore al 20% del valore determinato basamente.

In nessuno dei pazienti, sia con frazione di eiezione ridotta che normale, è stata osservata una variazione di segno negativo della funzione contrattile.

Le principali caratteristiche cliniche e strumentali di questi pazienti sono riportate nella seguente tabella.

|   |                          |
|---|--------------------------|
| <b><i>Risultati sulla contrattilità</i></b>                         |                          |
| <b>Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra pre-ablazione</b> | 16                       |
| <b>Sesso (M/F)</b>  | 11 M/ 5 F                |
| <b>Età media</b>  | 55 aa                    |
| <b>Sede</b>   |                          |
| <b>RVOT</b>   | 5                        |
| <b>LVOT</b>   | 3                        |
| <b>Ventricolo destro</b>  | 1                        |
| <b>Ventricolo sinistro</b>  | 3                        |
| <b>Cuspidi aortiche</b>   | 4                        |
| <b>BEV / 24 h</b>   | 24.200 (10.000 - 35.000) |
| <b>Ablazione efficace</b>   | 94%                      |
| <b>FE% media pre-ablazione</b>                                      | 46 % (41% -55%)          |
| <b>FE% media post-ablazione</b>                                     | 59 % (54% - 60%)         |
| <b>Miglioramento FE%</b>  | + 13 %                   |

***Tabella 4.3.1: caratteristiche dei pazienti con funzione cardiaca compromessa***

Al fine di valutare le caratteristiche di questo gruppo di pazienti rispetto alla popolazione con funzione conservata, le caratteristiche di quest'ultima sono riportate nella sottostante tabella.

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| <b><i>Pazienti senza compromissione fx</i></b>          |                               |
| <b>Pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra</b> | 27                            |
| <b>Sesso (M/F)</b>                                      | 11 M/ 16 F                    |
| <b>Età media</b>  | 49 aa                         |
| <b>Sede</b>   |                               |
| <b>RVOT</b>   | 16                            |
| <b>LVOT</b>   | 3                             |
| <b>Ventricolo destro</b>                                | 2                             |
| <b>Ventricolo sinistro</b>                              | 3                             |
| <b>Cuspidi aortiche</b>                                 | 3                             |
| <b>BEV / 24 h</b>                                       | 24.200 Range (5.000 - 40.000) |
| <b>Ablazione efficace</b>                               | 96%                           |

***Tabella 4.3.2: caratteristiche dei pazienti con funzione cardiaca conservata***

In relazione alla sede di origine delle aritmie i due gruppi (compromissione della funzione o funzione conservata) sono risultati significativamente diversi.

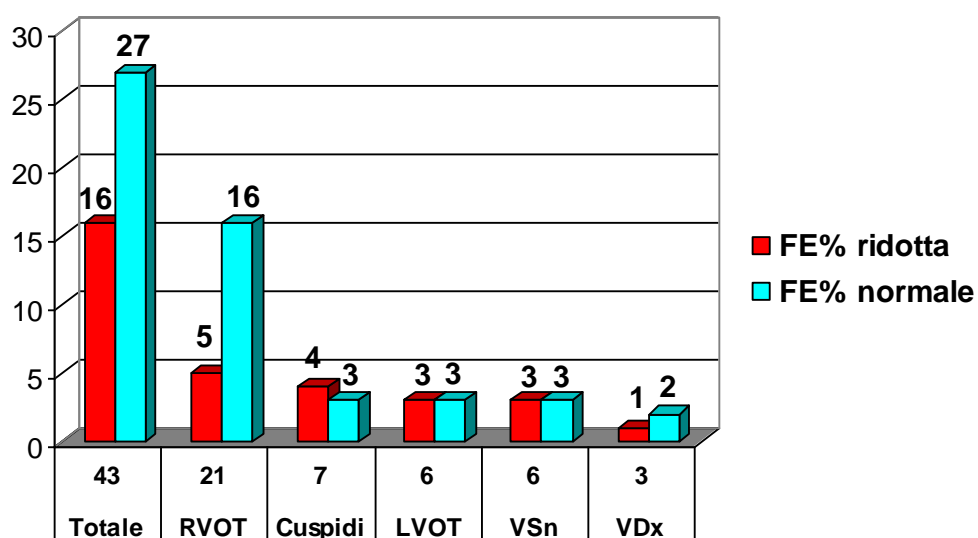
In particolare una localizzazione nell'efflusso destro è risultata molto più frequentemente associata con una funzione intatta, mentre la localizzazione nelle cuspidi coronariche e nell'efflusso sinistro era associata in più del 50% dei casi con una riduzione della funzione contrattile.

In generale un'origine nelle sezioni sinistre in più del 50% dei casi è risultata associata ad un qualche grado di compromissione della funzione, mentre in un'origine destra la funzione è risultata conservata nel 75% dei casi.

|                                | Totale   | FE% conservata | FE% ridotta |
|--------------------------------|----------|----------------|-------------|
|                                | 43       | 27 (63%)       | 16 (27%)    |
| <b>RVOT</b>                    | 21 (49%) | 16 (76%)       | 5 (24%)     |
| <b>LVOT</b>                    | 6 (14%)  | 3 (50%)        | 3 (50%)     |
| <b>Cuspidi<br/>aortiche</b>    | 7 (16%)  | 3 (43%)        | 4 (57%)     |
| <b>Ventricolo<br/>destro</b>   | 3 (7%)   | 2 (67%)        | 1 (33%)     |
| <b>Ventricolo<br/>sinistro</b> | 6 (14%)  | 3 (50%)        | 3 (50%)     |

*Tabella 4.3.3: Suddivisione percentuale delle localizzazioni delle aritmie in rapporto alla funzione ventricolare.*

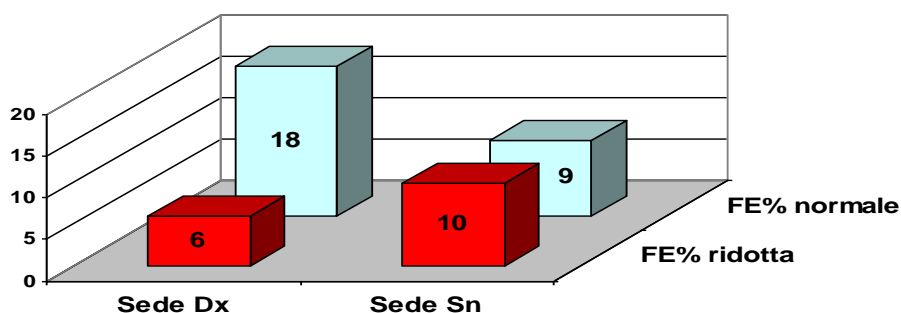
### *Suddivisione percentuale delle localizzazioni delle aritmie in rapporto alla funzione ventricolare*



## *Risultati*

### *Confronto tra i 2 gruppi*

- Non si sono evidenziate differenze significative tra i 2 gruppi riguardo caratteristiche cliniche, numero (o % nelle 24h) di EV/24 ore, presenza di fenomeni ripetitivi
- Una sede di origine delle EV nelle sezioni sinistre è risultata più frequente nei pz del gruppo 2 (FE% ridotta)



## 5. DISCUSSIONE

Le extrasistoli ventricolari o battiti ectopici ventricolari sono una condizione riscontrata molto frequentemente nella pratica clinica di tutti i giorni.

Spesso si dà poco peso a questa condizione, in quanto l'extrasistolia isolata, indipendentemente dal numero totale dei battiti, non è considerata indicatore di un elevato rischio di aritmie ventricolari maligne.

Maggiore attenzione viene usualmente riservata ai casi in cui è riscontrata la presenza di forme ripetitive, non sostenute o anche sostenute, che per il loro rischio potenziale sono normalmente sottoposte a trattamento.

Fino ad epoche relativamente recenti, in assenza di cardiopatia strutturale, la principale indicazione al trattamento dell'extrasistolia ventricolare non ripetitiva era la sintomaticità dell'aritmia.

Altra considerazione importante è quella relativa ai rapporti tra riscontro di extrasistolia ventricolare e cardiopatia sottostante.

L'osservazione di una maggiore incidenza di aritmie ventricolari in soggetti con patologia cardiaca e/o funzione ventricolare ridotta è sempre stata comune.

La causa della presenza delle aritmie è sempre stata comunque attribuita alla patologia di base e le aritmie sono state sempre trattate nell'ambito della terapia globale della cardiopatia.

L'inquadramento fisiopatologico della genesi dei battiti ectopici veniva usualmente collegata alle alterazioni istologiche indotte dalla patologia di base attraverso sovraccarichi di pressione e/o di volume, ischemia e proliferazione del tessuto fibroso.

In realtà le osservazioni più recenti hanno mostrato che il rapporto fra la presenza di extrasistolia ventricolare ad elevata incidenza, indipendentemente da sintomi e fenomeni ripetitivi, e la comparsa di cardiomiopatia e riduzione della funzione ventricolare sinistra non è univoca.

La possibilità di trovare una relazione causale tra battiti ectopici ventricolari e cardiomiopatia è complessa.

Ci sono numerosi studi in letteratura che dimostrano che in certi casi i BEV possano indurre una compromissione della funzione ventricolare sinistra, a causa di meccanismi che non sono stati ancora chiaramente definiti con sicurezza; sono state proposte molte ipotesi che includono alterazioni nell'omeostasi del calcio e dei canali ionici, aumento del

consumo di ossigeno, stimolazione o inibizione cardiaca e periferica da parte del sistema nervoso autonomo, dissincronia ventricolare (contrazioni intraventricolari o interventricolari non coordinate).

In particolare, come evidenziato dagli studi condotti sulla base dell'interesse per la dissincronia ventricolare, è possibile ascrivere buona parte dell'impatto deteriorante delle EV alla alterazione della sequenza di attivazione dei ventricoli globalmente e delle loro sezioni e strati di fibre muscolari.

In presenza di un numero di attivazioni ectopiche estremamente elevato è stato supposto che possa essere indotto un minor grado di efficienza della contrazione innescando la nota cascata di fenomeni che portano ad aumento dei volumi e della componente fibrosa tissutale.

Tali ipotesi estremamente suggestive trovano però una difficile dimostrazione fisiopatologica in assenza di modelli sperimentali in grado di riprodurre il fenomeno e le osservazioni sono rimaste a lungo tempo speculative.

La possibile dimostrazione della connessione causale tra ectopie ventricolari e compromissione della funzione, in pazienti in cui cardiopatia ischemica o valvolare possano essere escluse, è rappresentata dallo studio dell'evoluzione clinica dopo la soppressione delle aritmie.

In passato l'unico possibile approccio terapeutico era rappresentato dal trattamento con farmaci antiaritmici.

I risultati della terapia non si sono mai mostrati del tutto soddisfacenti, in quanto la percentuale dei responder è sempre risultata limitata e l'eventuale beneficio indotto dalla soppressione dei BEV è sempre stato parzialmente antagonizzato dall'effetto inotropo negativo causato dalla quasi totalità dei farmaci antiaritmici.

L'assenza di una terapia realmente efficace allo scopo può essere ritenuta responsabile della mancata elaborazione di ipotesi più adeguate riguardo il fenomeno.

Negli ultimi anni la situazione è stata radicalmente modificata dall'introduzione e dalla diffusione delle tecniche di ablazione transcateretere delle aritmie ventricolari, incluse le ectopie.

Le possibilità di mappaggio delle aritmie e di conseguenza l'efficacia delle procedure nell'abolizione dei battiti ectopici, hanno avuto un significativo e costante incremento grazie all'introduzione di tecnologie innovative.



I sistemi di mappaggio elettroanatomico, come già discusso nell'introduzione, hanno reso molto più semplice la determinazione delle sedi di origine e la guida del catetere ablatore nei siti efficaci, anche grazie all'integrazione con le tecniche di imaging.

Nel presente studio è stato utilizzato il sistema CARTO®3-Sound.

Questo sistema tecnologico presenta numerosi vantaggi tra i quali è importante menzionare: una ricostruzione affidabile e accurata delle camere cardiache, esecuzione intra-procedurale (senza necessità di eseguire altre indagini di imaging pre-procedura), visualizzazione dei contorni endocardici-epicardici, l'osservazione della posizione del catetere, in aggiunta alle funzioni del sistema elettroanatomico quali la presenza di mappe di attivazione codificate dai colori, il monitoraggio del contatto e di eventuali complicanze (l'ecocardiogramma permette di vedere immediatamente eventuali complicanze acute).

Le procedure di ablazione dell'extrasistolia ventricolare indipendentemente dalle tecnologie utilizzate e dalle sedi di aritmie, presentano una veramente elevata percentuale di successo sia in acuto sia a medio e lungo termine.

Questi risultati hanno permesso di verificare che in una percentuale significativa dei pazienti la compromissione della funzione tendeva a regredire una volta che le aritmie ventricolari erano state definitivamente sopresse o ridotte ad un'incidenza trascurabile.

Questo passo in avanti ha permesso di dimostrare che la cardiomiopatia indotta da extrasistolia ventricolare ad elevata incidenza è un'entità clinica ben definita.

Questa correlazione è stata dimostrata negli anni in numerosi studi descritti in letteratura e riportati nel capitolo "Complicanze e prognosi" di questa tesi.

Tenendo conto della nostra esperienza presso il centro aritmologico di Pisa possiamo dire che la procedura di ablazione transcateretere di BEV ha un'elevata percentuale di successo e di efficacia nella rimozione delle aritmie.

In totale la procedura è risultata efficace in acuto nel 95,4% dei pazienti con due insuccessi da attribuire prevalentemente alla sede di insorgenza delle ectopie, non trattate per l'elevato rischio di induzione di blocco atrio-ventricolare.

L'incidenza di recidive nel follow up è risultata sostanzialmente bassa (7,3%) e tutti i pazienti sono stati alla fine trattati efficacemente con una procedura addizionale di ablazione.

L'incidenza delle complicanze peri-procedurali è decisamente molto bassa; nei 43 pazienti inclusi nello studio non si è verificata alcuna complicanza maggiore.

Nella popolazione selezionata nel presente studio, abbiamo valutato i dati relativi a pazienti consecutivi con extrasistoli ventricolari ad elevata incidenza che sono stati trattati con ablazione transcateretere di BEV. Tra questi, una ridotta frazione di eiezione prima della procedura, in assenza di cardiopatie strutturali sottostanti, era presente in 16 pazienti.

La percentuale di pazienti che presentavano una riduzione della funzione ventricolare sinistra e quindi di un'ipotetica cardiomiopatia indotta da aritmia è risultata del 37%: non altissima, ma tutt'altro che trascurabile.

In particolare si deve considerare che la stragrande maggioranza dei pazienti presentava extrasistolia monomorfa, con bassa incidenza di fenomeni ripetitivi ed un'origine nella maggior parte dei casi localizzata a livello degli efflussi e della base dei ventricoli, una zona difficilmente interessata da alterazioni strutturali legate a cardiomiopatie diverse da quella a genesi aritmica.

I due gruppi (funzione conservata o ridotta) sono risultati non significativamente diversi per quanto riguarda caratteristiche epidemiologiche e cliniche.

Non è stata riscontrata una differenza significativa nel numero delle aritmie o nella presenza di fenomeni ripetitivi.

La sintomatologia del paziente non è risultata un predittore della possibile evoluzione in cardiomiopatia, essendo ugualmente distribuita nei due gruppi.

È invece interessante sottolineare i risultati osservati in relazione alle sedi di origine dei battiti ectopici.

In particolare pur essendo la sede di origine quasi equamente distribuita tra sezioni destre e sinistre nel totale dei 43 pazienti, il gruppo con compromissione della funzione ha mostrato nel 62,5 % dei casi un'origine sinistra delle aritmie.

Se è possibile ipotizzare un peggior outcome in presenza di EV ad origine nella camera ventricolare sinistra, è molto interessante osservare che l'associazione con la compromissione della funzione è molto più stretta in presenza di EV che nascono nell'efflusso sinistro (FE% ridotta nel 50% dei casi) e soprattutto nelle cuspidi aortiche (FE% ridotta nel 57% dei casi).

Difficile trovare una spiegazione fisiopatologica a queste osservazioni che comunque richiederebbero di essere confermate in popolazioni decisamente più numerose.

D'altro canto risulta confermato che una localizzazione nell'efflusso destro nel 75% dei casi non si associa ad alterazioni significative della contrattilità.

Altra osservazione rilevante è che un'origine nelle cuspidi aortiche è più frequente di quanto in passato sospettato.

Estremamente rilevante è risultato l'impatto della soppressione delle EV sulla funzione ventricolare.

Nei 14 pazienti con compromissione della funzione che hanno completato il follow-up si è costantemente osservato un miglioramento progressivo della frazione di eiezione e in un numero significativo di casi la sua assoluta normalizzazione.

Mentre è difficile trarre conclusioni generali nei pazienti la cui riduzione di funzione era basamente limitata, oppure in cui il rimodellamento favorevole è stato al di sotto del 20%, è impressionante osservare che tutti gli altri pazienti con compromissione significativa della FE% hanno presentato un drastico miglioramento nel follow-up con una completa restitutio ad integrum in molti casi.

Tali risultati confermano, se ce ne fosse bisogno, la presenza di un numero significativo di "aritmomiopatie".

In particolare il presente studio mostra che, in assenza di cardiopatia strutturale, la pressoché totalità dei soggetti esaminati con "aritmomiopatia" presenta una forma di extrasistolia monomorfa ad elevata incidenza (maggiore di 15.000/24 h) ad origine dalla base del cuore, come dimostrato dai risultati al follow-up.

Tale diagnosi quindi deve essere considerata attentamente in soggetti con queste caratteristiche permettendo l'ablazione la terapia radicale della cardiomiopatia.

I numeri dello studio sono purtroppo limitati e non consentono di trarre conclusioni definitive. In ogni caso la nostra esperienza conferma che, qualora la terapia delle EV sia indicata, la procedura di ablazione presenta elevatissima efficacia (in particolare in confronto con la terapia medica), bassissima incidenza di complicanze di rilievo, oltre al consueto vantaggio legato alla possibilità di soluzione definitiva del problema.

I dati relativi allo studio sono assolutamente sovrapponibili a quanto rilevato in letteratura. In particolare si conferma che il disturbo del ritmo è responsabile della compromissione della funzione contrattile in una percentuale non trascurabile di pazienti.

La pressoché completa normalizzazione dei parametri di funzione indotta dall'ablazione efficace, oltre a confermare la diagnosi di "aritmomiopatia", suggerisce la necessità del trattamento ablativo in questi pazienti.

Tutti i pazienti trattati con successo hanno migliorato o normalizzato la funzione a 6 mesi di distanza dalla procedura.

Questi dati confermano che l'alterazione della contrattilità indotta dal disturbo del ritmo è pressoché totalmente reversibile. Il livello di rimodellamento non è risultato lo stesso in

tutti i pazienti, alcuni dei quali hanno mostrato un minor grado di miglioramento. Non sono state però individuate caratteristiche distintive riguardo a questo comportamento, anche per la limitazione numerica della popolazione e la breve durata del follow-up.

Un limite di queste osservazioni, come di altre in letteratura, è la brevità del periodo di osservazione.

Nessuno ci garantisce che a distanza di 5 anni dall'ablazione si possa avere nuovamente una compromissione della funzionalità cardiaca. Questo potrebbe accadere per motivi strutturali cardiaci, di cui i BEV sono stati semplicemente gli epifenomeni, mentre il processo degenerativo potrebbe essere indipendente e progredire in un tempo anche molto lungo.

Tali considerazioni suggeriscono la necessità di prolungare il periodo di follow-up dei pazienti trattati, per una corretta valutazione a lungo termine dell'evoluzione del quadro. Anche quando, comunque, il risultato positivo presenti un limite temporale, l'indicazione al trattamento non perde valore, dato che consentirebbe di ritardare la comparsa di alterazioni per un significativo periodo di tempo, migliorando l'evoluzione clinica.

Per quanto i numeri siano limitati è interessante e non precedentemente riportata la maggiore frequenza di aritmomiopatia quando la sede delle EV sia localizzata nelle sezioni sinistre.

I dati pubblicati fino ad oggi riportavano l'osservazione da parte di più autori che un'origine epicardica delle EV era molto più frequentemente associata a compromissione della funzione.

Nella nostra casistica la sede di ablazione non è mai stata epicardica.

Pertanto questo non esclude che alcuni dei foci si trovassero a tale livello e siano stati eliminati con un approccio endocardico.

È possibile inoltre che in presenza di foci all'interno delle cuspidi aortiche (che nella maggior parte dei casi erano associate ad FE% più o meno ridotta), la connessione tra tali sedi ed il miocardio ventricolare sia nella maggior parte dei casi epicardica.

Resta comunque rilevante l'osservazione che pazienti con extrasistolia ad elevatissima incidenza, sede di origine a livello della base del cuore e nelle sezioni sinistre, hanno un'incidenza di aritmomiopatia significativamente superiore in confronto alla popolazione globale affetta da EV frequenti.

Come già riportato più volte, il corrente approccio nei confronti dell'extrasistolia ventricolare ad elevatissima incidenza, è sostanzialmente conservativo. In ambito clinico il riscontro di EV, anche numerosissime, con caratteristiche elettrocardiografiche indicative

di origine nell'efflusso destro, è considerato un reperto occasionale e benigno. Il sospetto di patologia viene semmai indirizzato verso forme di displasia aritmogena, che peraltro in una fase iniziale risulta così difficile da diagnosticare, vista la scarsa specificità della RMN (il cui uso risulta eccessivo e spesso fuorviante) e le difficoltà presentate dall'analisi genetica. Si oscilla quindi tra la sottovalutazione del problema e la creazione di "sospetti" malati con grave cardiomiopatia con le immaginabili conseguenze.

In realtà la prima osservazione da riportare è che le caratteristiche ECG delle EV non presentano specificità elevatissima per quanto riguarda l'individuazione della sede. Ectopie che nascono da una porzione dell'efflusso destro, dalla parte contigua del sinistro o dalle cuspidi (la cui sede di connessione al miocardio può essere varia e talora multipla), sono molto difficilmente distinguibili; spesso anche il mappaggio elettroanatomico non ha consentito di dirimere con esattezza la posizione dei foci indipendentemente dalla possibilità di ablarli da più approcci.

In aggiunta una percentuale di circa un quarto dei pazienti giunti alla nostra osservazione e sottoposti ad ablazione efficace all'interno dell'efflusso destro presentava una riduzione della FE%; pertanto l'origine destra delle aritmie, per quanto statisticamente meno pericolosa, non esclude la possibilità di sviluppo di aritmomiopatia.

I risultati dello studio, come altri dati presenti in letteratura, suggeriscono che l'approccio nei confronti di pazienti con queste caratteristiche deve essere più meticoloso, collezionando più dati nella fase di valutazione e tenendo sempre presente la possibile diagnosi di aritmomiopatia.

Sarebbe inoltre auspicabile che venisse individuata un'adeguata strategia di stratificazione del rischio, al fine di selezionare tutti i pazienti da trattare, indipendentemente dal livello di alterazione della contrattilità presente al momento.

Gli interessanti dati finora acquisiti dovrebbero essere confermati in popolazioni più ampie, permettendo di individuare caratteristiche peculiari utilizzabili per la stratificazione del rischio.

## 6. CONCLUSIONI

La presenza di extrasistolia ventricolare monomorfa a media-alta incidenza è un reperto relativamente comune.

L'atteggiamento clinico nei confronti del fenomeno è attualmente di tipo conservativo. Il rischio di evoluzione verso forme sostenute e quindi la possibilità dell'occorrenza di aritmie ventricolari tendenzialmente maligne è ritenuta essere estremamente bassa. Quando le EV non siano dimostrate essere un epifenomeno nell'ambito di una cardiopatia strutturale, la loro presenza è ritenuta assolutamente ininfluenza sulla prognosi del soggetto. L'indicazione ad un trattamento, che la cardiologia clinica intende esclusivamente come farmacologico, è indicazione legata esclusivamente alla soppressione del sintomo che talora è fastidioso o addirittura invalidante.

Quando in passato il paziente presentava una compromissione della funzione, tale alterazione veniva normalmente attribuita ad una cardiomiopatia, responsabile anche dell'alto numero di EV.

In realtà la presenza di extrasistolia ventricolare, perlopiù monomorfa, ad elevatissima incidenza, può essere di per sé responsabile dello sviluppo progressivo della compromissione della funzione ventricolare con una clinica sovrapponibile alla cardiomiopatia dilatativa.

In soggetti con queste caratteristiche, il rilievo di compromissione della funzione (usualmente moderato, ma talvolta anche severo), non è in realtà così raro e dovrebbe essere valutato con estrema attenzione.

La relazione tra aritmie ventricolari e compromissione della funzione può essere compresa qualora le aritmie siano eliminate.

I risultati pubblicati in letteratura hanno dimostrato che l'eliminazione pressoché totale del burden aritmico è in grado di indurre una remissione pressoché totale delle alterazioni della contrattilità nella quasi totalità di questa popolazione.

Questi dati hanno dimostrato che l'aritmomiopatia indotta da extrasistolia ventricolare frequente è un'entità clinica definita, da distinguere da altre forme di cardiomiopatia. Pertanto l'atteggiamento conservativo, in presenza di pazienti con le caratteristiche che abbiamo sopra riportato, non è adeguato alla luce di queste acquisizioni, tantopiù che questa forma di cardiopatia risulta assolutamente curabile mediante la soppressione del disturbo del ritmo.

In pazienti con extrasistolia ventricolare sostanzialmente monomorfa, origine dalla base del cuore (tratto di efflusso destro o sinistro, contiguità mitro-aortica), elevato burden (maggiore del 10-15% dei battiti delle 24 ore o comunque più di 15.000 BEV/24 h), assenza di patologia valvolare o ischemica, e contemporanea riduzione della funzione ventricolare sinistra, l'aritmomiopatia deve essere sempre sospettata.

La diagnosi di certezza e conseguentemente la risoluzione della patologia è provvista dalla eliminazione delle EV.

In tali pazienti, la convenzionale terapia antiaritmica, non è stata dimostrata conseguire usualmente risultati di rilievo.

L'opzione terapeutica ideale consiste nell'ablazione di tali aritmie ad origine focale.

Tutte le esperienze riportate in letteratura indicano che tale metodica, anche grazie agli sviluppi delle tecnologie di mappaggio elettroanatomico e di image-integration, ha una percentuale di successo estremamente elevata (almeno il 90%), bassa incidenza di complicanze di rilievo nonché di recidive nel follow-up.

Tali osservazioni sono state assolutamente confermate nell'esperienza riportata nella presente tesi effettuata presso il reparto di aritmologia della Cardiologia 2 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

In una popolazione di pazienti con aritmie ventricolari delle caratteristiche sopra riportate, l'ablazione è risultata essere estremamente efficace in acuto (successo nel 95,4% dei pazienti), con l'unico limite dovuto a un'insorgenza delle EV in sedi estremamente contigue al sistema di conduzione atrio-ventricolare.

La percentuale di recidive in un follow-up di 6 mesi è risultata del 7% e tutti i pazienti sono stati efficacemente trattati in una seconda procedura.

Non si sono registrate complicanze di rilievo collegate alla procedura in nessun caso.

In questa popolazione il 37% presentava una compromissione della funzione contrattile di qualche entità.

In tutti questi pazienti, dopo l'ablazione efficace dell'extrasistolia ventricolare, è stata osservata una reversione totale o quantomeno un netto miglioramento delle alterazioni contrattili a distanza di 6 mesi dalla procedura, dimostrando ulteriormente che le alterazioni della cinetica ventricolare erano assolutamente secondarie alla presenza dell'alto numero di battiti ectopici.

Ulteriori ricerche nel campo di questa nuova entità patologica sono auspicabili e sono attualmente in corso.

In primo luogo resta da individuare in modo dettagliato il meccanismo fisiopatologico del fenomeno. Molte possibili spiegazioni possono essere avanzate sulla correlazione esistente tra EV e contrattilità, ma la risposta a tale domanda deve essere attualmente ancora rinvenuta. La ricerca in questo campo è stata avviata e si attendono risultati nel prossimo futuro.

Un altro quesito in attesa di risposta è relativo all'individuazione dei fattori predittivi di sviluppo di aritmomiopatia.

Nella nostra esperienza, tra pazienti con presenza o assenza di compromissione della funzione, non sono state trovate differenze significative riguardo età, sesso, sintomi, durata del fenomeno, numero EV, presenza di fenomeni ripetitivi.

Unica differenza di rilievo, che rappresenta il più importante contributo di questo lavoro sperimentale, è dato dal riscontro di una maggiore frequenza di alterazioni della contrattilità in pazienti con origine delle EV nelle sezioni sinistre, che è risultata essere statisticamente significativa.

Tale caratteristica potrebbe rappresentare uno stratificatore prognostico in pazienti con elevato burden di EV ai fini di indirizzare alla terapia, evidentemente ablativa, i pazienti con rischio di sviluppo di compromissione della contrattilità.

Limite dello studio è rappresentato dal numero relativamente limitato di pazienti inclusi. È auspicabile che i dati rilevati siano confermati in una casistica più ampia al fine di poter determinare in maniera più adeguata il rischio di sviluppo di aritmomiopatia in questi pazienti.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Antonelli A, Montenero AS. Extrasistolia ventricolare benigna. *Cardiology science*. 2009; 8(1): 15-23.
2. Merck. Battiti ectopici ventricolari. Manuale Merck 2014 [cited; Available from: <http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez16/2051858b.html>
3. Mayo Clinic Staff. Premature ventricular contractions (PVCs). Definition. 2014 [cited 2015 2015.05]; Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/premature-ventricular-contractions/basics/definition/con-20030205>
4. Guyton AC, Hall JE. Aritmie cardiache e loro interpretazione elettrocardiografica. In: Elsevier, editor. *Textbook of medical physiology*. Undicesima ed. Philadelphia, Pennsylvania: Masson; 2006. p. 146-55.
5. Ban JE, Park HC, Park JS, Nagamoto Y, Choi JI, Lim HE, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013; 15(5): 735-41.
6. Lampert R. Evaluation and management of arrhythmia in the athletic patient. *Progress in cardiovascular diseases*. 2012; 54(5): 423-31.
7. Keany JE. Premature Ventricular Contraction - Epidemiology. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/761148-overview#a0199>
8. Olgin J, Zipes DP. Aritmie specifiche: diagnosi e trattamento. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Malattie del cuore di Braunwald: Trattato di medicina cardiovascolare*. 9.a ed. ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2012. p. 799-853.
9. Keany JE. Premature ventricular contraction - Causes. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/761148-clinical#a0218>
10. Mayo Clinic Staff. Premature ventricular contractions - Causes. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/premature-ventricular-contractions/basics/causes/con-20030205>
11. Rubart M, Zipes DP. Genesi delle aritmie cardiache: considerazioni elettrofisiologiche. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Malattie del cuore di Braunwald: Trattato di medicina cardiovascolare*. 9.a ed. ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2012. p. 677-711.
12. Adams JC, Srivathsan K, Shen WK. Advances in management of premature ventricular contractions. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2012; 35(2): 137-49.
13. Netter A. Cuore in diastole. [cited; Available from: <http://www.cardiologiapertutti.org/Immagini/Valvole%20-%20Cuore%20in%20diastole.jpg>
14. Netter A. Cuore in sistole. [cited; Available from: <http://www.cardiologiapertutti.org/Immagini/Valvole%20-%20Cuore%20in%20sistole.jpg>
15. Anter E, Frankel DS, Marchlinski FE, Dixit S. Effect of electrocardiographic lead placement on localization of outflow tract tachycardias. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012; 9(5): 697-703.

16. Gard JJ, Asirvatham SJ. Outflow tract ventricular tachycardia. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 2012; 39(4): 526-8.
17. Netter A. Anatomia cardiaca. [cited 2015/04]; Available from: [http://www.heartlungdoc.com/heart/heart\\_images/aortic\\_images/larger\\_aortic/Netter%20Valve%20Pic.jpg](http://www.heartlungdoc.com/heart/heart_images/aortic_images/larger_aortic/Netter%20Valve%20Pic.jpg)
18. E. Soldati AIC, R. De Lucia , G. Zucchelli , A. Vannozzi , M.G. Bongiorno,. The role of aortic valve anatomy in determining the site of origin of ventricular ectopic beats: correlation between echocardiographic and electrophysiologic data *European Heart Journal*. 2013; 34(1): 904.
19. Miller JM, Zipes DP. Diagnosi delle aritmie cardiache. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Malattie del cuore di Braunwald: Trattato di medicina cardiovascolare*. 9.a ed. ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2012. p. 712-28.
20. J.Samuel MDA. Correlative Anatomy for the Invasive Electrophysiologist: Outflow Tract and Supravalvar Arrhythmia. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009; 20(8): 955-68.
21. Tabatabaei N AS. Supravalvar arrhythmia: Identifying and ablating the substrate. *Circ Arrhythmia Electrophysiology*. 2009; 2: 316-26.
22. Del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A, Cha YM, Friedman PA, Hammill SC, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011; 22(7): 791-8.
23. Queen's University. PVC at ECG. [cited 2015/04]; Available from: [http://www.heartlungdoc.com/heart/heart\\_images/aortic\\_images/larger\\_aortic/Netter%20Valve%20Pic.jpg](http://www.heartlungdoc.com/heart/heart_images/aortic_images/larger_aortic/Netter%20Valve%20Pic.jpg)
24. Keany JE. Premature ventricular contraction - Workup. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/761148-workup#a0721>
25. Lown B, Calvert AF, Armington R, Ryan M. Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. *Circulation*. 1975; 52(6 Suppl): III189-98.
26. Bigger JT, Jr., Weld FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcomings of Lown grading system. *Br Heart J*. 1981; 45(6): 717-24.
27. Talbot S. Prognostic importance of ventricular extrasystoles in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 1977; 53(616): 69-74.
28. Bigger JT, Jr., Weld FM. Shortcomings of the Lown grading system for observational or experimental studies in ischemic heart disease. *Am Heart J*. 1980; 100(6 Pt 2): 1081-8.
29. Antoni Bayés de Luna. *Clinical Arrhythmology*; 2011.
30. Christian Torp Pedersen (EHRA Chairperson D, G. Neal Kay (HRS, Chairperson U, Jonathan Kalman (APHRS Chairperson, Australia),, Martin Borggrefe (Germany) PD-BI, Timm Dickfeld (USA),, Paul Dorian (Canada) HRF, Youg-Hoon Kim (Korea),, Bradley Knight (USA) FMU, David Ross (Australia),, Frédéric Sacher (France) JSC, Kalyanam Shivkumar (USA),, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014; 16: 1257-83.
31. Kostis JB MK, Moreyra AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N et al.,. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation*. 1981; 63: 1351 –6.

32. Brodsky M WD, Denes P, Kanakis C, Rosen KM, . Arrhythmias documented by 24h continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *The American journal of cardiology*. 1977; 39: 390 –5.
33. National Heart LaBI. What To Expect While Using a Holter or Event Monitor. 2012 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/holt/while>
34. Mayo Clinic Staff. Premature ventricular contractions - Tests and diagnosis. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/premature-ventricular-contractions/basics/tests-diagnosis/con-20030205>
35. Lazzeroni E. Ecocardiogramma cardiaco. [cited 2015 2015/04]; Available from: <http://www.cardiologolazzeroni.it/images/ECDC.gif>
36. Keany JE. Premature ventricular contractions - Laboratory studies. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/761148-workup#a0719>
37. Aquaro GD PA, Strata E, Di Bella G, Molinaro S, Lombardi M.,. Cardiac magnetic resonance predicts outcome in patients with premature ventricular complexes of left bundle branch block morphology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56: 1235-43.
38. Marcus FI, Bluemke DA, Calkins H, Sorrell VL. Cardiac magnetic resonance for risk stratification of patients with frequent premature ventricular contractions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(15): 1636-7; author reply 7-8.
39. Bomma C, Rutberg J, Tandri H, Nasir K, Roguin A, Tichnell C, et al. Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004; 15(3): 300-6.
40. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *European Heart Journal*. 2010; 31(7): 806-14.
41. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2005; 111(23): 3042-50.
42. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Bauce B, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(7): 731-9.
43. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012; 5(1): 91-100.
44. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, Bevilacqua M, Leoni L, Marra MP, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013; 6(1): 167-76.
45. Viskin S RR, Rogowski O, Belhassen B.,. The ‘short-coupled’ variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005; 16: 912-6.
46. Bhushan M, Asirvatham SJ. The conundrum of ventricular arrhythmia and cardiomyopathy: which abnormality came first? *Current heart failure reports*. 2009; 6(1): 7-13.

47. Kennedy HL, Pescarmona JE, Bouchard RJ, Goldberg RJ, Caralis DG. Objective evidence of occult myocardial dysfunction in patients with frequent ventricular ectopy without clinically apparent heart disease. *Am Heart J* 1982; 104; 57-65
48. Lemery R, Brugada P, Bella PD, Dugernier T, van den Dool A, Wellens HJ. Nonischemic ventricular tachycardia. Clinical course and long-term follow-up in patients without clinically overt heart disease. *Circulation* 1989; 79; 990-999.
49. Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73; 430-433
50. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation*. 2005; 112(8): 1092-7.
51. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2007; 4(7): 863-7.
52. Sarrazin JF, Good E, Kuhne M, Oral H, Pelosi F, Jr., Chugh A, et al. Mapping and ablation of frequent post-infarction premature ventricular complexes. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010; 21(9): 1002-8.
53. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, Fukaya H, Kurokawa S, Kiryu M, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009; 95(15): 1230-7.
54. Yokokawa M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi F, Jr., Alguire C, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012; 9(1): 92-5.
55. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010; 7(7): 865-9.
56. Deyell MW, Park KM, Han Y, Frankel DS, Dixit S, Cooper JM, et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012; 9(9): 1465-72.
57. Olgun H, Yokokawa M, Baman T, Kim HM, Armstrong W, Good E, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011; 8(7): 1046-9.
58. Hasdemir C. Tachycardia-related cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011; 22(6): 663-8.
59. Kanei Y. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2008; 13(1): 81-5.
60. Yokokawa M, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi F, Jr., Latchamsetty R, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2013; 10(2): 172-5.
61. Yokokawa M, Kim HM, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi F, Jr., et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012; 9(9): 1460-4.

62. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, Matsumoto Y, Yamamoto U, Mohri M, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45(8): 1259-65.
63. Satish OS, Yeh KH, Wen MS, Wang CC. Premature ventricular contraction-induced concealed mechanical bradycardia and dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005; 16(1): 88-91.
64. Sekiguchi Y, Aonuma K, Yamauchi Y, Obayashi T, Niwa A, Hachiya H, et al. Chronic hemodynamic effects after radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular premature beats. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005; 16(10): 1057-63.
65. Rita E, Marinelli A, Scipione P, Cecchetti P, Molini S, Misiani A, et al. [Cardiomyopathy induced by frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract: left ventricular systolic function recovery after transcatheter ablation]. *Giornale italiano di cardiologia (2006)*. 2011; 12(5): 383-7.
66. Lee GK KK, Grogan M, et al. "Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition.". *Circ Arrhythmia Electrophysiology*. 2012; 5: 229-36.
67. Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, van Huls van Taxis CF, Holman ER, Bax JJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contractions and preserved ejection fraction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010; 96(16): 1275-80.
68. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, Dixit S, Lin D, Hutchinson MD, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011; 8(10): 1608-14.
69. Lakkireddy D, Di Biase L, Ryschon K, Biria M, Swarup V, Reddy YM, et al. Radiofrequency ablation of premature ventricular ectopy improves the efficacy of cardiac resynchronization therapy in nonresponders. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60(16): 1531-9.
70. Stec S, Sikorska A, Zaborska B, Krynski T, Szymot J, Kulakowski P. Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation. *Kardiologia polska*. 2012; 70(4): 351-8.
71. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, Kangkagate C, Chaithiraphan S. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart J*. 2002; 144(6): e10.
72. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991; 324(12): 781-8.
73. Keany JE. Premature Ventricular Contraction - Treatment. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/761148-medication#2>
74. Miller JM, Zipes DP. Terapia delle aritmie cardiache. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Malattie del cuore di Braunwald: Trattato di medicina cardiovascolare*. 9.a ed. ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2012. p. 728-35.
75. Joshi S WD. Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: current perspectives. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005; 16(Suppl 1): S52-8.

76. Ouyang F FP, Ho SY, Hebe J, Volkmer M, Goya M et al.,. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39: 500-8.
77. Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45(6): 877-86.
78. Baman TS, Ilg KJ, Gupta SK, Good E, Chugh A, Jongnarangsin K, et al. Mapping and ablation of epicardial idiopathic ventricular arrhythmias from within the coronary venous system. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010; 3(3): 274-9.
79. Daniels DV, Lu YY, Morton JB, Santucci PA, Akar JG, Green A, et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 2006; 113(13): 1659-66.
80. Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Okada T, Murakami Y, Yoshida Y, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit: anatomic concepts relevant to ablation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010; 3(6): 616-23.
81. Tada H, Kurosaki K, Ito S, Naito S, Yamada M, Miyaji K, et al. Idiopathic premature ventricular contractions arising from the pulmonary artery: importance of mapping in the pulmonary artery in left bundle branch block-shaped ventricular arrhythmias. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005; 69(7): 865-9.
82. Yamada T, Litovsky SH, Kay GN. The left ventricular ostium: an anatomic concept relevant to idiopathic ventricular arrhythmias. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2008; 1(5): 396-404.
83. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardias: distinguishing septal and free-wall sites of origin. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003; 14(1): 1-7.
84. Betensky BP, Park RE, Marchlinski FE, Hutchinson MD, Garcia FC, Dixit S, et al. The V(2) transition ratio: a new electrocardiographic criterion for distinguishing left from right ventricular outflow tract tachycardia origin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(22): 2255-62.
85. Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(2): 139-47.
86. Dixit S, Gerstenfeld EP, Lin D, Callans DJ, Hsia HH, Nayak HM, et al. Identification of distinct electrocardiographic patterns from the basal left ventricle: distinguishing medial and lateral sites of origin in patients with idiopathic ventricular tachycardia. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2005; 2(5): 485-91.
87. Tada H, Tadokoro K, Ito S, Naito S, Hashimoto T, Kaseno K, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the tricuspid annulus: Prevalence, electrocardiographic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2007; 4(1): 7-16.
88. Yamada T, Doppalapudi H, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Inden Y, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics in idiopathic ventricular

- arrhythmias originating from the papillary muscles in the left ventricle: relevance for catheter ablation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010; 3(4): 324-31.
89. Bubien RS FJ, Gentzel JA, Murphy EK, Irwin ME, Shea JB, et al. . NASPE expert consensus document: use of i.v. (conscious) sedation/analgesia by nonanesthesia personnel in patients undergoing arrhythmia specific diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. *Pacing and clinical electrophysiology PACE*. 1998; 21(2): 375-85.
  90. Heart Rhythm Society. Catheter ablation. 2015 [cited 2015 2015/04]; Available from: <http://www.hrsonline.org/content/download/12769/582517/file/Catheter%20Ablation.pdf>
  91. Medtronic. L'ablazione trascatetere. 2010 [cited 2015 2015/04]; Available from: <http://www.medtronic.it/tua-salute/fibrillazione-atriale/indicazioni-cliniche/ablazione-cardiaca-transcatetere/procedura/>
  92. Shah D. Filamentous thrombi during left-sided sheath-assisted catheter ablations. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010; 12(12): 1657-8.
  93. Maleki K, Mohammadi R, Hart D, Cotiga D, Farhat N, Steinberg JS. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005; 16(6): 561-5.
  94. Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo (AIAC). Modello informativo: Informazioni relative all'intervento di ablazione trascatetere 2014 [cited 2015 2015/04]; Available from: <http://aiac.it/wp-content/uploads/2012/03/AIAC-consenso-informato-ablazione-2012.pdf>
  95. Mayo Clinic Staff. Premature ventricular contractions - Ablation. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/premature-ventricular-contractions/basics/treatment/con-20030205>
  96. Lavallo C. Le mappe elettroanatomiche del cuore. Con un singolo battito extrasistolico le nuove tecnologie forniscono la mappa di attivazione dell'intera camera cardiaca, informazioni sul substrato e sui voltaggi della camera 2012 [cited 2015 20/01/2015]; 1-4]. Available from: [http://www.cardiolink.it/pdf\\_tmp/le-mappe-elettroanatomiche-del-cuore.pdf](http://www.cardiolink.it/pdf_tmp/le-mappe-elettroanatomiche-del-cuore.pdf)
  97. Biosense Webster. CARTO® 3 Sound. [cited 2015 2015/03]; Available from: <https://www.biosensewebster.com/products/carto-3/cartosound-module.aspx>
  98. Deepak Bhakta JMM. Principles of Electroanatomic Mapping. *Indian pacing and electrophysiology journal*. 2008; 8(1): 32-50.
  99. Khaykin Y, Skanes A, Whaley B, Hill C, Beardsall M, Seabrook C, et al. Real-time integration of 2D intracardiac echocardiography and 3D electroanatomical mapping to guide ventricular tachycardia ablation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008; 5(10): 1396-402.
  100. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, Day JD, DiMarco JP, Ferguson JD, et al. Image integration using intracardiac ultrasound and 3D reconstruction for scar mapping and ablation of ventricular tachycardia. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010; 21(6): 678-84.
  101. E. Soldati, A. Di Cori, L. Segreti, R. De Lucia, A. Vannozzi, MG. Bongiorno, Ablazione di Aritmie Ventricolari: utilità dell'immagine-integrazione con Ecografia intracardiaca. Abstract. 9° Congresso nazionale AIAC. Pisa: Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo; 21-23 Marzo 2012.

102. Mayo Clinic Staff. Cardiac Ablation - Risks. 2014 [cited 2015 2015/04]; Available from: <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/cardiac-ablation/basics/risks/prc-20022642>
103. Mayo Clinic Staff. Cardiac ablation - During the procedure. 2014 [cited 2015 2015/05]; Available from: <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/cardiac-ablation/basics/what-you-can-expect/prc-20022642>
104. Baser K, Bas HD, Belardi D, Yokokawa M, Good E, Latchamsetty R, et al. Predictors of outcome after catheter ablation of premature ventricular complexes. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014; 25(6): 597-601.



